UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 285

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS MALIGNES MULTIPLES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 9 Décembre 1953

PAR

Gérard-Ange-Albert OUTREQUIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
PROSECTEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ANCIEN AIDE D'ANATOMIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE BIOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE BIOLOGIE ET MÉDECINE AÉRONAUTIQUES

Né à Caen (Calvados), le 7 Mars 1927.

Examinateurs de la Thèse :

MM. DUFOUR, professeur..... *Président*
PAPIN, professeur..... *Juges*
DE GRAILLY, professeur..... *Juges*
RIGAUD, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 – N° 285

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS MALIGNES MULTIPLES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 9 Décembre 1953

PAR

Gérard-Ange-Albert OUTREQUIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
PROSECTEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ANCIEN AIDE D'ANATOMIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE BIOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉDUCATION PHYSIQUE
ET AUX SPORTS
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE BIOLOGIE ET MÉDECINE AÉRONAUTIQUES

Né à Caen (Calvados), le 7 Mars 1927.

Examinateurs de la Thèse

MM. DUFOUR, professeur..... *Président*
PAPIN, professeur.....
DE GRAILLY, professeur..... *Juges*
RIGAUD, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	M^lle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LÉVY LAVIGNOLLE MORETTI N...
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER PÉRY
Législation pharmaceutique	N... COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE ET A MON BEAU-PÈRE

Est-il bien nécessaire de rappeler ce que je vous dois ? Mon travail n'a jamais pu être qu'un gage bien modeste de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE DE LA FACULTÉ

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 2e CLASSE GALIACY

DIRECTEUR ADJOINT DES SERVICES DE SANTÉ DES ARMÉES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

OFFICIER D'ACADÉMIE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 1re CLASSE TABET

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE SIMON

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX MARITIMES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE D'ARGENT DE L'ÉDUCATION PHYSIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 2e CLASSE FEILLARD

CHARGÉ DE COURS A L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX MARITIMES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE ANNEXE DE TOULON
ET DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A LA MÉMOIRE

DE MONSIEUR LE PROFESSEUR F. VILLEMIN

PROFESSEUR D'ANATOMIE (1925 - 1952)

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

OFFICIER DE L'ORDRE DE SAINTE-ANNE DE RUSSIE

AVEC GLAIVE ET ROSETTE

Son enseignement nous fut d'abord transmis par nos Maîtres de la Marine. Puis nous l'avons connu, aimé et profondément respecté. Tout jeune étudiant, il nous avait accueilli avec une grande bonté dans son Laboratoire et nous avait admis au rang de ses élèves.
Nous aurions aimé lui exprimer, à l'occasion de ce travail, notre profonde gratitude. Nous conserverons fidèlement son souvenir.

AU DOCTEUR HENRI CABANIÉ

ASSISTANT DES HÔPITAUX

MÉDAILLE D'OR DES HÔPITAUX

CHEF DE TRAVAUX PRATIQUES DE MÉDECINE OPÉRATOIRE

A LA FACULTÉ

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE

Qui nous a suggéré ce travail et nous a encouragé et guidé dans sa réalisation.
Pour ses précieux conseils et sa constante amitié, nous lui exprimons notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE RIGAUD

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

PROFESSEUR AGRÉGÉ DES ÉCOLES DE MÉDECINE NAVALE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

Vous nous avez constamment accompagné au cours de notre vie d'étudiant et d'élève de cette école. Vous nous avez conseillé et orienté lors de nos concours. Vous avez veillé sur notre santé et vous nous avez affectueusement rassuré, soutenu et encouragé.
Nous sommes très honoré de vous avoir parmi nos juges. Nous vous dédions cette thèse en hommage de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DE GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX DE PARIS

MÉDECIN DE LA FONDATION BERGONIÉ (CENTRE ANTICANCÉREUX)

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CROIX DES SERVICES MILITAIRES VOLONTAIRES

Pendant nos études, nous avons suivi avec profit et beaucoup d'intérêt son enseignement à la Faculté et dans son Service.
Nous lui en sommes profondément reconnaissant, ainsi que d'avoir bien voulu nous honorer de sa présence dans ce jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PAPIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

MEMBRE ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE

MEMBRE CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous le remercions de nous avoir si largement permis de puiser dans ses documents et dossiers, et nous lui exprimons toute notre gratitude d'avoir accepté de juger ce travail.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUFOUR

PROFESSEUR D'ANATOMIE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement, dont la clarté et la concision nous ont toujours séduit.

Pendant les quelques années passées dans votre Laboratoire, nous avons aimé vos conseils précis, votre attitude simplement et profondément humaine envers tous ceux qui vous approchaient, et la très grande autorité de vos leçons.

Nous aurions aimé vous présenter un travail d'anatomie, les circonstances ne l'ont pas permis.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter celui-ci.

Nous mesurons tout l'honneur que vous nous faites en présidant le jury de cette thèse, et nous vous offrons ce modeste travail en gage de notre fidélité et de notre reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES TUMEURS MALIGNES MULTIPLES

INTRODUCTION

La pluralité néoplasique survenant chez un même malade, n'a jamais manqué d'intriguer et d'intéresser celui qui avait l'occasion de la diagnostiquer.

C'est qu'en effet, elle ouvre la voie à de nombreuses controverses d'ordre doctrinal, mais aussi d'ordre pathogénique, thérapeutique et pronostique.

Rareté et coïncidence, diront certains. Moins rare cependant qu'on ne le penserait puisque les auteurs français l'évaluent de 1 à 2 % des diverses manifestations cancéreuses, il est impossible de négliger son éventualité.

Depuis Rokitanski, Broca, Von Bruns qui, dès 1865, y consacraient déjà plusieurs articles et mémoires, les publications n'ont cessé d'affluer. En effet, ne serait-ce que dans ces vingt dernières années, la littérature médicale consacrée aux cancers multiples en général, est particulièrement abondante. Citons :

En langue française, les travaux de Regaud, Sabrazès, Dujardin, M^lle^ Lafforêt, Martinez, Hartmann, Delcourt, Desaive, Firket, Chèvremont, Dardenne.

En langue anglaise, ceux de Owen, Murray, Hanlon, Warren et Gates, Orr, Hurt, Broders, Schreiner et Wehr, Burgher, Burke.

En langue allemande, Puhr, Siebke, Gorraianova, Schavad, Baumgartner, Holmquist, Nelson, etc...

En langue italienne, Bilello et Montanini.

En langue espagnole, Llombart et Jabonero.

Nous versons au dossier des tumeurs malignes multiples vingt cas de dualité néoplasique, recueillis dans les services des hôpitaux de Bordeaux et nous sommes particulièrement reconnaissant à MM. les Professeurs Dufour, Papin, Massé, Lachapèle, Reboul, Aubertin de nous avoir donné toute facilité pour puiser dans leurs documents et dossiers.

Nous avons discuté pour chacun de ces cas, le problème de la métastase, récidive et propagation en regard de la deuxième localisation. C'est là en effet le grand problème qui, d'ailleurs, reste parfois insoluble, les critères d'identité histologique n'ayant pas toujours une valeur absolue.

Nous les avons rangés dans une classification que nous avons voulue topographique et nous les avons accompagnés des réflexions et opinions diverses, concernant leur individualité, leur interprétation et suscitées par la curiosité de leur association.

Enfin, nous avons entr'ouvert un chapitre d'hypothèses sur le rébus complexe de la pathogénie néoplasique, afin d'éclairer, s'il est possible, le problème des associations cancéreuses.

CHAPITRE PREMIER

LA DÉFINITION ET LES LIMITES DES TUMEURS MALIGNES MULTIPLES A TRAVERS LA BIBLIOGRAPHIE

Le terme de tumeurs multiples appelle une définition et un cadre. Tous les auteurs qui se sont penchés sur cette question ont proposé l'une et l'autre. En parcourant leurs textes, on s'aperçoit que cette conception, après être devenue très restrictive, tend à nouveau à s'élargir au fur et à mesure que progressent nos connaissances sur le cancer et que s'échafaudent les théories.

L'ère clinique de la question des tumeurs multiples, correspondant à l'époque de Verneuil, Velpeau et de ses élèves, Sauce et Ricard, est dépourvue d'examens de laboratoire et inclut dans ce cadre nosologique toute dualité tumorale. Tout entre dans la classification que Ricard établit à l'instigation de son maître Velpeau : tumeurs bénignes, tumeurs malignes, récidives, métastases.

La classification comprend aussi toutes les localisations dans l'espace et dans le temps.

Mais cette conception ne tarde pas à s'opposer au rigide esprit critique de Bard et à ceux qui, dans l'ombre du laboratoire, considéraient les faits sous l'angle de l'anatomie microscopique.

Avec Cruveilhier, Billroth, Goetze, commence l'ère anatomo-pathologique qui impose, dans le choix des observations, de rigoureuses conditions. Ricard riposte et nous rapporte ces conditions : « Les progrès de l'étude anatomique, spécifiant les caractères de structure particuliers à chaque néoplasme, établirent une barrière infranchissable entre chacun d'eux. Ce fut le règne de la spécialisation à outrance. Non seulement, pour l'école de Cruveilhier, des tumeurs d'organisation différente et de trame diverse étaient radicalement différentes et ne pouvaient sous aucune influence se transformer l'une en l'autre, mais les terrains sur lesquels l'une et l'autre étaient greffées, étaient foncièrement dissemblables et antagonistes entr'eux. »

Les moyens d'investigations se perfectionnant, les publications se multiplièrent, tout en sacrifiant au dogme absolu de la différence de structure histologique, toute identité de structure étant considérée comme un lien suffisant entre deux tumeurs, pour que l'une soit considérée comme étant la conséquence de l'autre. Du moins, métastase et récidive se trouvaient-elles ainsi éliminées.

Ceci étant admis, la majorité des auteurs ne publièrent plus sous le vocable de tumeurs multiples que des cancers histologiquement différents et s'orientèrent, pour la plupart, vers des études statistiques, à l'intérieur desquelles s'inscrivent les travaux cités plus haut.

Parmi les auteurs modernes, on retrouve ce souci de respecter le dogme établi par les premiers anatomo-pathologistes.

La thèse de Mlle Lafforêt (1928) propose à son tour une classification. Elle élimine d'emblée toute métastase et récidive, et distingue quatre sortes de tumeurs multiples :

1° Localisations multiples d'une même tumeur au niveau d'un appareil et d'un organe.

Tumeurs bilatérales ou d'organes symétriques.

2° Tumeurs multiples distinctes dans un même organe

(dans un organe à deux segments comme l'utérus par exemple, épithéliomas du corps et du col).

3° Tumeurs multiples développées dans un même appareil et de structure histologique :

— homologue,

— dissemblable.

4° Tumeurs d'appareils distincts.

Dans cette classification, la conception de CRUVEILHIER est dépassée. Bien sûr, Mlle LAFFORÊT n'inclut aucune récidive, ni cancer secondaire, mais elle admet dans la section 1, la pluralité de la manifestation néoplasique au niveau d'un même organe ou d'un même tissu. Elle fait entrer dans le même cadre, les tumeurs bilatérales ou d'organes symétriques. Ceci méritera une plus longue discussion, car le problème est aigu pour les cas de cancer du sein bilatéraux par exemple.

LAFOURCADE, à propos des tumeurs ano-rectales satellites des cancers coliques, travail fait dans le service de J. QUENU à Notre-Dame-de-Bon-Secours, établit une classification des tumeurs multiples qui est superposable en tous points à celle de Mlle LAFFORÊT :

1° Cancers de même structure et d'un même organe.

2° Cancers multiples d'organes symétriques.

3° Cancers multiples d'organes différents, de structure différente.

En 1936, HARTMANN apporte l'autorité de sa longue expérience à l'étude de cinquante cancers mammaires bilatéraux. Il pose la question des relations entre les deux cancers et envisage les deux cas possibles :

— Néoplasmes distincts et indépendants, développés en des points différents de l'organisme (et ceci, malgré l'identité histologique !).

— Cancer ayant métastasé par voie lymphatique sous-cutanée.

Dans ce dernier cadre, entrent les cas où la propagation

locale est évidente. HARTMANN rappelle l'observation de TEICHMANN, dans laquelle la malade présentait deux tumeurs symétriques indépendantes, mais dont l'histologie avait montré les voies lymphatiques intermammaires bourrées de boyaux néoplasiques.

Sur cinquante tumeurs bilatérales, dix-sept apparaissent comme complètement indépendantes. Les signes de cette indépendance n'ont cependant pas de valeur absolue :

— L'absence de métastases.

— Un long intervalle se surajoutant à l'absence de récidives (sa valeur s'accroît en même temps que s'allonge l'intervalle).

— Enfin le développement des cancers, sur des mammites scléro-kystiques bilatérales, suivies depuis des années, apportant parfois à lui seul presque la certitude qu'il s'agit bien de tumeurs indépendantes.

Sans en nier le principe, HARTMANN met en doute la valeur pratique de l'argument histologique.

« La véritable certitude ne serait apportée que par la différence essentielle de structure histologique. Mais la loi suivant laquelle tout cancer secondaire reproduit identiquement le type histologique du cancer primitif, valable dans son ensemble, nous apparaît bien rigide, trop absolue en ce qui concerne le cancer du sein.

« On sait le polymorphisme extrême des tumeurs que l'on peut rencontrer en des points considérés. L'étiquette dont on les affuble ne correspond en réalité qu'à la prédominance d'un aspect sur les autres.

« On ne doit donc, du point de vue histologique, considérer comme véritablement indépendants que ceux dans lesquels la structure du deuxième sein ne peut découler logiquement de l'évolution possible de celle du premier. »

Le dogme de CRUVEILHIER se fissure. La porte est ouverte à la discussion pour chaque cas particulier.

La question n'étant pas tranchée, les publications se succèdent, les unes sacrifiant au dogme des premiers

anatomo-pathologistes, les autres admettant dans leur cadre des tumeurs multiples de même formule histologique.

C'est alors que paraît, en 1947, un travail inspiré par le Professeur DE GRAILLY qui propose une classification générale rompant avec la tradition. En effet, éliminant tumeurs bénignes, récidives, métastases et dysembryoplasties, il groupe les tumeurs multiples systématisées, selon les rapports anatomiques ou fonctionnels pouvant les lier.

1° Cancers d'organes doubles et symétriques.
2° Cancers d'un même appareil anatomique.
3° Cancers d'un même appareil fonctionnel.
4° Cancers d'un même système histologique.

Les tumeurs sont rassemblées à l'intérieur d'un même ensemble tissulaire.

On s'élève d'un degré dans la conception du cancer, puisqu'il est envisagé non plus comme maladie locale intéressant un seul organe, mais maladie d'un ensemble d'organes liés entre eux au point de vue macroscopique, microscopique ou fonctionnel.

Le doute pèse toujours sur les auteurs modernes et FUNCK-BRENTANO, en 1948, le formule clairement à propos des cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire.

Cet auteur rapporte l'observation de D'ALLAINES et BERTRAND, portant sur un double épithélioma de l'ovaire et du corps utérin, observation dans laquelle il était conclu à deux tumeurs indépendantes.

Se basant sur les statistiques de INGRAHAM, BLACH et RUTLEGE, et les siennes propres, il admet une fréquence de 10 % de tumeurs indépendantes, sur cette association ovaire-utérus.

Il analyse les facteurs de dépendance de ses deux tumeurs. Il retient leur relation fonctionnelle, mais réfute l'argument histologique :

« Le dogme de l'identité histologique n'est pas à l'abri

des critiques. » L'étiquette anatomo-pathologique est quelquefois bien difficile à établir.

Massabuan et Etienne rapportent le compte rendu de laboratoire d'un examen pratiqué sur une pièce d'hystérectomie.

Au niveau du corps, adéno-carcinome typique sur l'ovaire : tumeur ayant l'aspect de l'épithélioma utérin avec toutes les formes de passage au cancer ovarien classique à cellules claires. D'autre part, quelle que soit l'opinion des premiers anatomo-pathologistes : « *Omnis cellula e cellula ejusdem naturæ* », il faut bien admettre l'existence de la métaplasie, ce qui complique singulièrement le problème. L'affirmation de la dépendance de deux cancers simultanés ou successifs, ne repose donc pas sur des bases tangibles.

Desaive et Monnoyer, interprétant une double tumeur étagée de l'anse iléo-pelvienne, prennent le problème à rebours. Ils ne cherchent pas à démontrer qu'une tumeur est la métastase de l'autre, en exploitant l'argument histologique, mais prouvent par des critères négatifs qu'il s'agit bien de deux tumeurs différentes.

Ce ne peut être une greffe abandonnée dans la lumière intestinale : le cancer primitif eût été le plus haut placé et le plus volumineux. Or la tumeur supérieure est la plus petite.

S'agit-il d'une greffe par voie lymphatique, c'est-à-dire par voie ascendante ? Certainement non, car l'examen histologique montre une absence totale de toute manifestation néoplasique dans le système lymphatique qui entourait la tumeur.

Par ailleurs, ces métastases à courte distance n'ont jamais paru fréquentes aux chirurgiens. Ainsi Bacon, analysant trente-deux cancers du système ano-recto-colique, n'admet la possibilité d'une transmission par contact que dans trois cas au maximum.

Mais c'est Mériel qui, parmi les plus récents travaux,

a posé la question sans ambiguïté. Il rappelle combien il est difficile de différencier un cancer double simultané ou successif du cancer et de sa métastase; il rapporte aussi les hésitations que IMBERT avait manifestées au sujet de trente-neuf cancers bilatéraux du sein. Il définit la métastase comme étant un embolus cancéreux charrié par le courant sanguin, s'arrêtant dans les capillaires et se greffant dans divers viscères (foie, rate, poumon par exemple) où il va reproduire le même type histologique que la tumeur primitive. On peut donc dire qu'une généralisation n'est qu'une série progressive de greffes.

D'autre part, les cancers multiples apparaissent anatomiquement et histologiquement indépendants. Cependant, on peut voir des cancers multiples qui ne sont ni histologiquement, ni anatomiquement indépendants : ce sont les cancers symétriques sur un organe analogue.

TAILHEFER, lors du Congrès de Chirurgie de 1948, à propos de vingt-sept cancers mammaires bilatéraux, avait déjà posé la question :

S'agit-il d'un second cancer ou d'une propagation ?

Mis à part les cas où la propagation est évidente, TAILHEFER pense que l'argument principal ne peut être tiré que de la date précoce ou tardive de l'apparition de la deuxième localisation, car *la similitude des aspects histologiques ne peut être retenue quand on connaît la variation d'aspect d'une même tumeur d'un point à un autre :*

« Inversement, ajoute-t-il, la dissemblance histologique entre les deux cancers n'est pas la preuve que l'un soit issu de l'autre. »

MÉRIEL rapporte alors un élément discriminatif qui, sans prétendre avoir une valeur absolue, est cependant bien connu et souvent pesé par le clinicien, c'est le facteur temps.

Plus l'écart entre le premier cancer et le deuxième est important et moins il y a de chances que ce soit une métastase.

De tous ces travaux, il est possible d'extraire quelques idées maîtresses :

D'abord, la classification de VELPEAU, beaucoup trop large, nécessite l'apport de critères et de limites.

Les anatomo-pathologistes, avec CRUVEILHIER, imposent comme condition absolue la différence de structure histologique.

Les auteurs modernes, sentant l'exiguïté de telles limites, ne manquent pas d'attirer l'attention sur deux faits :

— Il existe des tumeurs simultanées ou successives de même formule histologique et la preuve de leur indépendance peut être faite.

— L'aspect histologique d'une pièce biopsique peut présenter les plus grandes variétés.

Ces conclusions appellent à leur tour de nouveaux critères, une nouvelle classification.

CHAPITRE II

A LA RECHERCHE D'UN CRITÈRE D'INDÉPENDANCE ENTRE DEUX TUMEURS. CLASSIFICATION DES TUMEURS MALIGNES MULTIPLES

La colonisation à distance des cellules est un des phénomènes essentiels du processus cancéreux.

Partant de la localisation tumorale initiale, les cellules néoplasiques vont porter en d'autres lieux leur structure particulière. Elles se greffent et reconstruisent à distance des tumeurs-filles, dont la structure histologique reproduit, en principe fidèlement, la structure de la tumeur originelle. Très souvent aussi, l'histologie de noyaux secondaires est plus typique qu'au niveau du cancer primitif. C'est le cas des métastases de l'épithélioma thyroïdien qui ressemblent beaucoup plus à la structure normale de la glande que la tumeur glandulaire elle-même.

C'est que l'essaimage métastatique s'est produit pendant la croissance de la tumeur, alors qu'elle se présente sous son aspect typique. Puis, s'étant fixée et stabilisée, elle commence à subir des modifications régressives. Il existe donc un décalage chronologique certain entre la tumeur primitive et ses métastases. Ce caractère de fidélité histo-

logique de la métastase se conserve au niveau du point de fixation, quelle que soit la structure du support, ce qui fait dire à BAINBRIDGE :

« On retrouve du rectum dans le foie, de la substance hépatique dans le poumon, du tissu glandulaire de la mamelle dans les ganglions lymphatiques et dans les os, de la peau dans les ganglions ou le poumon. »

Les métastases cancéreuses peuvent apparaître n'importe où, mais leur fréquence relative dans une région déterminée résulte des connexions vasculaires ou lymphatiques de la région ou de l'organe où siège le cancer primaire. Différentes voies s'offrent aux cellules migratrices. Si les métastases épithéliomateuses suivent plus volontiers la voie lymphatique, les métastases sarcomateuses migrent plus souvent par voie sanguine.

Les conduits naturels, les canaux glandulaires, les conduits excréteurs sont beaucoup moins souvent utilisés. Les parois des cavités séreuses, la plèvre et le péritoine peuvent être envahis par contiguïté ou par contact.

La métastase par contact de deux surfaces opposées l'une à l'autre n'est pas prouvée.

En fait, la voie lymphatique et la voie sanguine restent les grandes voies de migration métastatique.

Les localisations secondaires les plus fréquentes seront donc situées au niveau des organes traversés par les grands courants vasculaires et lymphatiques : les ganglions, le foie, les poumons; plus rarement, le rein, la rate.

On voit donc qu'une métastase suppose deux notions impératives :

— L'analogie de structure histologique;

— L'existence de connexions anatomiques avec la tumeur primitive.

La récidive se fait soit sur le siège de la tumeur primitive, souvent sur la cicatrice opératoire, soit à proximité immédiate. Ces récidives par continuation continuent d'évoluer parce que l'exérèse ou la stérilisation par les

rayons n'ont pas atteint ses limites périphériques et surtout ses prolongements à distance (lymphatiques ou ganglionnaires).

Ce sont là les données classiques définissant métastases et récidives. Nous avons, bien entendu, éliminé toute dualité tumorale dans la métastase où la récidive était une flagrante évidence.

Il n'en reste pas moins vrai qu'il est parfois très difficile d'affirmer l'existence d'une métastase ou d'un néoplasme multiple. Dans le *Bulletin de l'Association française pour l'Etude du cancer* (année 1946), Fernandez-Colmeïro écrivait :

« Parfois, il est très difficile, même impossible, de discriminer, non seulement par la clinique, mais même par l'examen histologique, si l'on est en présence d'une nouvelle tumeur primitive ou en présence d'une métastase de l'ancien cancer. Nous serions en mesure de présenter des observations cliniques démontrant cette affirmation.

« Les trois postulats classiques de Billroth et ceux de Goetze, plus en accord avec nos connaissances actuelles, ne permettent pas toujours d'établir l'authenticité d'un cancer primitif multiple, surtout si les tumeurs proviennent de muqueuses de structure semblable. On peut faire ainsi cette objection à beaucoup de cas inclus dans les statistiques des tumeurs malignes primitives. »

Nous avons aussi relevé des cas où le verdict nosologique est impossible; aussi les avons-nous conservés. Ce sont peut-être d'ailleurs les plus intéressants, car ils se prêtent plus que tout autre à la discussion.

Nous avons éliminé toute maladie de système, comme les lymphosarcomatoses et les cancers pluricentriques dont l'évolution en noyaux distincts est bien connue (les cancers multicentriques du foie chez le noir, par exemple, signalés par Geyer) et le myélome multiple des os. Il s'agit là de disposition habituelle.

Nous n'avons retenu que les associations humorales

réalisant des curiosités, des dispositions inhabituelles, moins rares que l'on ne veut bien le dire puisque tout médecin ou chirurgien est amené à en constater au cours de son expérience professionnelle et que certains auteurs ont pu en rassembler jusqu'à cinquante ou cent cas (HARTMANN). Devant l'exiguïté des critères classiques, nous avons adopté des conditions moins rigides :

1° Chaque tumeur doit montrer l'image certaine de malignité.

2° Chaque tumeur doit être distincte.

3° Chaque tumeur doit avoir la structure histologique de son support.

4° La métastase de l'une par l'autre doit être exclue.

Une telle définition des tumeurs malignes primitives multiples élargit considérablement leur cadre. Le dogme de la différence histologique n'est plus un impératif absolu et nous pouvons proposer comme tumeurs primitives des cancers ayant la même structure histologique.

Nous les avons classés dans l'espace et dans le temps.

Dans l'espace, nous avons envisagé la dualité tumorale à divers niveaux :

— Sur un même organe.

— Sur un même appareil anatomique.

— Sur des organes symétriques.

— Sur deux appareils différents.

— Sur des tissus ayant des rapports fonctionnels.

Nous avons introduit dans ces cadres les tumeurs développées sur tumeurs bénignes et les associations épithélioma-sarcome.

Dans le temps, nous avons envisagé ces tumeurs multiples sous un double aspect :

1° Selon l'âge des malades;

2° Selon l'intervalle existant entre les deux localisations.

CHAPITRE III

CANCERS MULTIPLES D'UN MÊME ORGANE

Observation I

(Professeur Papin)

Cancers étagés du rectum.

M. A..., cinquante-sept ans. Consulte en décembre 1939 parce qu'il émet depuis quelques semaines des selles muco-sanglantes. Il manifeste de fréquentes envies d'aller à la selle, et affirme un amaigrissement important.

Le toucher rectal révèle sur la face postérieure de l'ampoule l'existence d'une tumeur végétante, saignotant au contact, posée sur une muqueuse indurée.

La rectoscopie révèle à 6 cm plus haut, l'existence d'une seconde tumeur en chou-fleur, paraissant de volume plus important que la première.

Opérée en janvier 1940.

La pièce opératoire ouverte révèle non pas deux, mais trois tumeurs végétantes. La tumeur supérieure était constituée de deux tumeurs situées à la même hauteur. Entre les néos supérieur et inférieur, il existait trois doigts de muqueuse saine.

Observation II

(Professeur Dufour)

Cancer rectal. — Cancer recto-sigmoïdien.

M. G..., soixante ans. Malade ayant présenté en décembre 1951 une histoire clinique typique de néo du rectum, que le toucher rectal et la rectoscopie avaient identifié à une tumeur végétante,

Au temps abdominal de l'opération, on sent une masse au niveau de la charnière recto-sigmoïdienne. La pièce opératoire révèle en effet la présence de deux tumeurs étagées, l'inférieure étant la plus petite, et l'absence de polypose. Examen miscroscopique :

1° Tumeur supérieure : épithélioma cylindrique, type liéberkhunien.

2° Tumeur inférieure : adéno-épithélioma cylindrique.

Nous nous trouvons, dans les deux cas, en présence d'une pluralité néoplasique dont chaque élément affiche la même étiquette histologique.

Un triple problème se pose, et qui se posera pour tous les cas analogues :

1° S'agit-il d'une propagation par continuité ?

2° S'agit-il d'une métastase par voie lymphatique utilisant la voie ascendante ?

3° S'agit-il d'une greffe ayant migré dans la lumière intestinale utilisant la voie descendante ?

Desaive et Monnoyer se sont posé ces questions à propos d'un malade ayant présenté deux cancers occupant les deux extrémités de l'anse sigmoïde.

L'examen histologique montra qu'il s'agissait de deux épithéliomas glandulaires typiques. Le cas est donc superposable à nos deux observations.

Les auteurs ne pensent pas qu'il s'agisse d'une greffe, car la tumeur primitive aurait été vraisemblablement la tumeur supérieure et aurait été plus volumineuse. En réalité, elle était la plus petite.

Ils écartaient l'idée d'une métastase par voie lymphatique, parce que le système lymphatique péri-tumoral ne montrait aucune manifestation néoplasique.

L'observation II peut être interprétée de cette façon puisque les données du problème sont les mêmes.

Le malade de l'observation I présente trois tumeurs de volume sensiblement égal et décelées en même temps.

Sur trois tumeurs, deux au moins paraissent liées entre

elles : ce sont les deux supérieures. Sans supposer qu'il s'agisse d'une cancérisation par contact direct entre deux surfaces, il est à peu près certain, étant donné leur proximité et l'abondance du réseau lymphatique local, que le court intervalle reliant ces deux localisations avait été colonisé par les cellules cancéreuses.

Mais il existe entre les tumeurs supérieure et inférieure 6 cm de muqueuse apparemment saine; d'autre part, il s'agit de tumeur villeuse dont la malignité clinique est toujours atténuée.

Les métastases à courte distance n'ont jamais paru fréquentes au chirurgien.

Ainsi Bacon, analysant trente-deux cancers du système ano-recto-colique, n'admet la possibilité d'une transmission par contact que dans trois cas au maximum.

D'autre part, Villemin, Huard et Montagné ont montré que les voies lymphatiques du rectum se drainaient vers le pédicule de l'hémorroïdale supérieure et vers les ganglions mésentériques inférieurs, prouvant que les métastases pouvaient se faire précocement par cette voie.

Mais il sera impossible de conclure puisque, seul, l'examen histologique de la muqueuse située entre les deux cancers aurait apporté la preuve de l'intégrité ou de la colonisation à son réseau lymphatique.

Reste le problème de la greffe.

Si certaines tumeurs métastasent très précocement, la greffe suppose une certaine différence chronologique. D'autre part, on ne relève pas de différence de volume de la tumeur sous-jacente.

Il s'agit donc de tumeurs égales et simultanées.

La dernière question conduit à se demander s'il ne s'agit pas de cancérisation de lésions bénignes pré-existantes telles que la polypose, la colite ulcéreuse ou la diverticulite.

Ces faits ne concernent pas les malades des observations I et II.

D'une manière générale, ces lésions bénignes ne peuvent être invoquées que dans le tiers des localisations recto-coliques multiples.

Il semble, à priori, qu'une plus forte proportion de cancers multiples apparaissant au niveau du tube intestinal, se développe sur polypose.

Nous en retrouverons des exemples dans les observations ultérieures.

Ceci d'ailleurs nous permet d'opposer les néoplasmes résultant de la cancérisation de lésions bénignes préexistantes (polypose pour l'appareil digestif, maladie de Reclus pour le sein) aux cancers se développant sur des tissus indemnes de toute efflorescence tumorale qui constituent à nos yeux des tumeurs multiples beaucoup plus typiques.

Si nous écartons définitivement la possibilité d'une greffe et de lésions bénignes cancérisées, il est beaucoup plus malaisé de réfuter la métastase. Tout au plus, peut-on la discuter.

Observation III

(Professeur Papin)

Cancer de la marge de l'anus. — Cancer du rectum.

Mme D..., quarante-neuf ans. Présente un bourgeon rosé de la marge de l'anus du volume d'une noisette, d'aspect violacé, de consistance indurée, saignotant lors de la défécation.

Le toucher rectal montre sur la paroi antérieure du rectum une infiltration remontant sur plusieurs centimètres. A 3 cm au-dessus de cette tumeur, le bout du doigt perçoit le sommet d'une nouvelle masse bourgeonnante, friable.

On note la présence au niveau de la région inguinale gauche de ganglions durs, indolores et mobiles.

L'examen histologique montre que les deux tumeurs de l'ampoule rectale sont des épithéliomas glandulaires; la tumeur de la marge ano-cutanée, un épithélioma pavimenteux

baso-cellulaire, et que les ganglions inguinaux gauches sont envahis par cet épithélioma pavimenteux.

La double tumeur rectale pose le même problème que dans l'observation précédente. Nous n'y reviendrons pas.

Quant aux relations entre la tumeur rectale et le bourgeon ano-cutané, il n'y a aucun doute : elles sont indépendantes. Chacune porte la marque histologique de son support : la première possède une métastase possible, la deuxième une métastase certaine.

C'est la dualité tumorale typique et affirmée qui sacrifie aux critères les plus rigoureux. Elles ne sont pas métastases l'une de l'autre, mais sont-elles réellement indépendantes ?...

Lafourcade, dans sa thèse traitant des tumeurs ano-rectales satellites des cancers coliques, présente trois observations superposables à la nôtre.

Il semble qu'une telle association soit trop fréquente pour qu'on puisse l'attribuer au simple hasard.

Un fait est acquis : certains organes manifestent plus que d'autres une plus grande sensibilité à faire plusieurs cancers de même nature ou de nature différente.

CHAPITRE IV

CANCERS D'UN MÊME APPAREIL

Ce sont encore les cancers digestifs qui en fournissent le plus grand nombre d'exemples et peut-être, parmi eux, les cancers du cadre colique.

C'est ainsi, à ce niveau, que nous verrons avec quelle obstination se manifestent certains cancers multiples successifs, réalisant les véritables cancers en cascade de Huguenin.

Observation IV

(Professeur Papin)

Cancer recto-sigmoïdien. — Cancer du côlon gauche.

M. M..., quarante-cinq ans, vient consulter en mars 1941 pour diarrhées rebelles et douleurs survenant par crises, dans la fosse iliaque gauche. Il maigrit et se fatigue vite. L'examen radiologique montre que la baryte est arrêtée un peu au delà de la charnière recto-sigmoïdienne. On établit un anus iliaque gauche.

Lors de l'ouverture de cet anus, on constate, au-dessus, dans la lumière du côlon gauche, la présence d'une tumeur villeuse que l'examen microscopique révèle être un épithélioma cylindrique typique. Il est à noter que le malade était porteur d'une polypose recto-colique généralisée.

Cette observation est du même ordre que l'observation I. La distance entre les deux tumeurs est plus grande. La double localisation intéresse deux segments différents du cadre colique. En s'élevant d'un degré on aboutit à ce qui est réalisé dans l'observation V.

Observation V

(Professeur Papin)

Triple cancer colique.

Mme R..., cinquante ans, présente une très longue histoire de troubles digestifs avec diarrhée, mucosités et sang. Au début de 1936, elle est opérée d'un néo recto-sigmoïdien.

Le 1er juillet 1936, elle subit une colectomie de l'angle gauche pour néo sténosant siégeant sur le début du colon descendant. On remarque l'existence d'une polypose importante.

En septembre 1940, elle consulte pour crises douloureuses de l'hypocondre droit, avec diarrhée et vomissements.

En novembre 1941, on diagnostique un cancer en ficelle du colon transverse. Il s'agit d'un épithélioma glandulaire cylindrique.

Les observations I, II, IV et V posent le même problème à des degrés divers.

S'agit-il de métastases, de greffe ou de récidives ?

La greffe peut être éliminée. Letulle pense qu'elle est exceptionnelle et, en tout cas, se ferait dans le sens du péristaltisme, ce qui n'est pas le cas dans l'observation V.

La métastase a été discutée antérieurement. En supposant même que le cancer se propage de proche en proche, elle n'expliquerait sans doute pas une propagation à tout l'ensemble du cadre colique.

D'autre part, les métastases habituelles des cancers coliques sont connues : elles essaiment dans le foie, le poumon, le rachis.

Toujours dans le cadre des tumeurs de l'appareil di-

gestif, bien que situées à l'autre extrémité, nous apportons deux observations où nous retrouvons les mêmes questions et les mêmes incertitudes dans les conclusions.

Observation VI

(Professeur Lachapèle)

Cancer de la langue. — Cancer du larynx.

M. F..., soixante-cinq ans. En août 1952, le malade consulte pour une lésion gênante du bord gauche de la langue, résultant d'une irritation provoquée par une pré-molaire extraite en 1951.

A l'examen, la langue est peu mobile, légèrement tuméfiée. Le long du sillon gingivo-buccal et le long du bord gauche de la langue, on constate la présence d'un chapelet de noyaux indurés décelables au toucher.

La biopsie révèle : épithélioma malpighien spino-cellulaire à globes cornés typiques.

En octobre 1952, le malade accuse une vive douleur à la déglutition et présente des crachats sanglants. L'examen montre des végétations saignotantes étendues comblant toute la vallécule gauche et remontant le long de la paroi pharyngée.

Biopsie : épithélioma pavimenteux.

Métastase ?... Propagation par continuité ?... Greffe ?... ou double cancer ?...

Ici encore il faut remarquer que les métastases à très courte distance ne sont pas les plus fréquentes et que la quasi-totalité des cancers linguaux métastasent dans les glanglions cervicaux et sous-maxillaires.

D'autre part, ces deux localisations ont la même structure histologique mais un aspect clinique différent : l'une se présente sous la forme d'une zone érodée, attribuée à l'irritation dentaire chronique, l'autre sous la forme de végétations friables et saignotantes.

Il n'y a pas propagation par continuité puisque les deux tumeurs étaient séparées par un intervalle de tissu

sain. Reste la greffe. La deuxième tumeur s'est manifestée cliniquement deux mois après la première. L'étendue de ce néo végétant, révélé si peu de temps après le premier, porte à penser qu'il existait déjà bien avant ses premières manifestations cliniques et qu'il est, au moins, concomitant, sinon antérieur à la tumeur linguale. La greffe suppose une chronologie et un sens opposés.

Il nous paraît possible d'envisager cette observation comme un cas de cancer double, chacun d'eux ayant les caractéristiques histologiques des muqueuses malpighiennes.

Observation VII

(Professeur Lachapèle)

Cancer de la langue. — Cancer de l'œsophage.

M. M..., cinquante-cinq ans, en mars 1952, présente une ulcération linguale, latérale gauche et postérieure. La biopsie révèle un épithélioma malpighien spino-cellulaire. Il est soigné par curiepuncture. Un curage ganglionnaire montre l'absence de métastases à ce niveau. Un an après, le malade présente des difficultés de déglutition. La radiographie révèle une sténose œsophagienne et, le 28 mars 1953, l'œsophagoscopie montre au tiers moyen une zone indurée d'un demi-centimètre sur la paroi postérieure, avec deux petits points ulcérés.

A la périphérie de la lésion, la muqueuse est enflammée. Il n'est pas fait d'examen biopsique. On pratique une gastrostomie.

En émettant quelques doutes sur la fréquence de la greffe migrant dans la lumière d'un conduit, il est beaucoup plus difficile d'écarter la métastase.

En effet, des métastases œsophagiennes, des cancers bucaux ont déjà été signalés et on cite les cas de Heimand, Zencker, Reichmann. Il faudrait être sûr qu'il n'y ait pas d'embolie néoplasique dans les lymphatiques.

Cependant, Réchou, Jeanneney et Mathey-Cornat, publièrent en 1926 une observation absolument superposable à la nôtre, qu'ils interprétèrent comme un double cancer du tractus digestif. Il s'agissait d'une malade ayant présenté un cancer occupant la totalité du sillon alvéolo-lingual droit, avec adénopathie carotidienne, dont l'examen biopsique avait montré la nature épithéliomateuse. Simultanément, la malade présentant des troubles de la déglutition, les examens pratiqués menèrent à la découverte d'un néo œsophagien.

L'exitus survenant deux mois après, l'autopsie, puis l'examen microscopique montrèrent l'existence d'un épithélioma spino-cellulaire des deux tiers supérieurs de l'œsophage. On notait la présence de nombreux ganglions dans le médiastin postérieur, l'espace rétro-aortique et au voisinage des hiles.

De même, Houdard, rapportant un cas de cancer des amygdales et du pilier droit associé à un néo œsophagien, avait conclu à la dualité tumorale.

A la suite de l'association langue-larynx, langue œsophage, nous allons voir que les observations VIII et IX présentent une certaine symétrie avec les précédentes puisqu'il s'agit des associations : lèvre-larynx, lèvre-œsophage.

Observation VIII

(Professeur Lachapèle)

Cancer de la lèvre. — Cancer du larynx.

M. G..., quarante-sept ans. En avril 1944, le malade consulte pour une petite induration de la grosseur d'un grain de maïs, centrée par une petite ulcération, siégeant au niveau de la lèvre inférieure, côté gauche.

On ne fait pas de biopsie qui risquerait d'extirper la lésion, mais l'aspect clinique plaide en faveur d'un épithélioma. On fait un aiguillage. Un curage ganglionnaire cervical

gauche et sous-mental droit confirmera d'ailleurs la nature maligne de la lésion.

En juillet 1951, un bourgeon saignotant envahit la bande ventriculaire et la partie postérieure de l'aryténoïde du côté gauche et supporte une petite ulcération. Le diagnostic d'épithélioma est posé.

Il est traité par radiothérapie.

Observation IX

(Docteur Bordes, Société de Médecine Militaire française.)

Cancer de la lèvre. — Cancer œsophagien.

M. M..., cinquante-cinq ans. Après avoir fait une leucémie lymphoïde l'année précédente, le malade consulte en 1948, pour une petite ulcération de la lèvre inférieure, côté droit. La clinique et les examens pratiqués permettent de poser le diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire.

Traitement aisé par curiepuncture et guérison sans séquelle.

En décembre 1951, une paralysie récurrentielle droite nécessite un examen oto-rhino-laryngologique qui mène au diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire œsophagien.

Le problème crucial est toujours celui de la métastase; certains auteurs avaient admis la dualité tumorale, alors qu'il s'agissait de cancers siégeant en des endroits différents mais sur des muqueuses ayant rigoureusement la même histologie.

Ici, le cas est plus tranché : le support de la première localisation (la lèvre dans les deux cas) est un épithélium pavimenteux stratifié à couches superficielles cornées.

Au niveau du larynx, nous avons un épithélium à cellules ciliées et à mucus, et au niveau de l'œsophage un épithélium pavimenteux à évolution muqueuse.

La structure histologique des supports ne présente pas de différences essentielles, puisqu'ils appartiennent au groupe des épithéliums pavimenteux, néanmoins, leur

différence de trame est nettement plus marquée que dans le cas des observations VI et VII.

Nous avons là l'exemple de tumeurs multiples qui, sans être métastases l'une de l'autre, présentent néanmoins la même structure histologique. Ce sont les tumeurs qui entrent dans le cadre des tumeurs multiples systématisées. Elles intéressent des ensembles anatomiques ou tissulaires très précis. Leur interprétation est importante et délicate puisqu'elle touche de près aux problèmes de la pathogénie et de l'étiologie cancéreuse.

Néanmoins, on ne peut qu'être frappé par cette obstination que met un organe ou un tissu à faire un cancer.

La cure chirurgicale ou radiothérapique ne fait disparaître qu'une manifestation localisée de ce qui semble être une maladie générale, puisqu'elle se présente sous la forme de plusieurs localisations simultanées ou se reproduisant dans le temps et dans l'espace.

On serait même tenté de rapprocher ces cas de certains cancers pluricentriques.

A. Geyer, dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, à propos du cancer du foie chez le noir, s'exprime en des termes qui pourraient fort bien s'appliquer à l'observation V (triple cancer colique).

« Ces faits prouvent non seulement la multiplicité des foyers primitifs, mais aussi leur succession dans le temps et la persistance du stimulus cancérigène. Aussi faut-il envisager l'épithélioma nodulaire du foie sous l'angle d'une maladie tissulaire, et non pas comme le résultat de la prolifération d'une cellule néoplasique initiale. »

Il semble qu'en effet on soit en présence, sinon d'une véritable maladie de tout un ensemble, tout au moins d'une prédisposition de cet ensemble anatomique.

Un autre argument milite en faveur de cette conception. Lorsqu'on procède à la cure chirurgicale ou radiothérapique d'une tumeur isolée, il peut se trouver qu'une deuxième tumeur se manifeste à peu de distance, la cure

de la seconde amenant l'apparition d'une troisième, comme c'est le cas dans l'observation IV.

Nombreux sont les auteurs qui ont attiré l'attention sur des faits semblables.

Joyeux pense qu'en réalité il y a, initialement, dualité tumorale, l'une se manifestant, l'autre restant latente. L'exérèse de la première favoriserait le développement de la deuxième.

Tout se passe comme si les forces encore inconnues, présidant à la croissance néoplasique, privée de leur objet, concentraient leur action sur la zone suivante, préparée, prédisposée, réalisant une véritable tumeur latente.

Nemours, David et Bonhomme font les mêmes remarques concernant l'action « cancérisante » de la thérapeutique. Ils évoquent le cas d'un malade ayant présenté trois cancers successifs. La cure radiothérapique des deux premiers cancers (épithélioma de l'aile droite du nez et épithélioma laryngé), qui fut particulièrement aisée et rapide, semble avoir donné un coup de fouet à la troisième tumeur (néo du pylore avec de nombreuses métastases hépatiques). Les auteurs se livrent aux réflexions suivantes :

« La multiplicité cancéreuse semble augmenter avec le succès de la thérapeutique.

« Il est difficile d'admettre chez ce malade la théorie du cancer : maladie locale de cause irritative. Tout au plus, peut-on accorder à l'irritation le rôle d'un épiphénomène dans un organisme prédisposé. »

On peut même se poser la question de savoir si tout cancer unique ne s'accompagne pas de tumeurs latentes qui n'ont pas l'occasion de se manifester, l'évolution de la maladie cancéreuse étant interrompue par l'exitus du malade.

La tumeur maligne primitive dans ce cas, serait-elle un frein au développement des autres tumeurs, comparable en cela à un abcès de fixation ?

L'efflorescence métastatique, à la suite de l'ablation très précoce de certains cancers (sein, ostéosarcome) le ferait penser.

En d'autres termes plus lapidaires :

Tout cancer unique est-il un cancer multiple qui s'ignore ?...

CHAPITRE V

CANCERS D'ORGANES SYMÉTRIQUES

Entrant aussi dans le cadre des doubles cancers ayant la même identité histologique, nous devons envisager les cancers des organes symétriques.

Parmi les plus fréquemment rencontrés et les plus discutés se placent les cancers mammaires bilatéraux.

Leur fréquence est diversement interprétée. Pour FINSTERER elle est de 0,66 % des cas des cancers mammaires. Pour SUDD, de la Mayo-Clinique, elle serait de 10 à 12 %. La différence tient à ce que FINSTERER n'envisage strictement que les cancers primitifs.

OBSERVATION X

(Professeur MASSÉ)

Cancer mammaire bilatéral.

Mme B..., soixante-trois ans. En 1936, à quarante-six ans, la malade constate l'apparition d'une tumeur nodulaire au niveau du sein gauche.

La tumeur est indolore, mobile sur les plans profonds, mais adhérente à la peau. Absence d'adénopathie axillaire et sus-claviculaire (mammectomie).

En 1953, la malade constate au niveau du sein droit une induration très prononcée et localisée, rétractant le mamelon. La lésion est adhérente à la peau.

Une toute première remarque s'impose : l'intervalle de temps entre les deux tumeurs est suffisamment important pour que l'on suppose la malade guérie de son premier cancer. En effet, le chirurgien ne peut juger du résultat de son intervention qu'après cinq ans passés sans récidive. Dans le cas que nous rapportons, nous pouvons donc admettre la dualité tumorale.

Cependant, entre le début simultané (qui est nié par certains auteurs) et l'écart important que nous constatons chez la malade de l'observation IX, il faut bien admettre que, le plus souvent, les doubles cancers mammaires se succèdent à des intervalles de moins de cinq ans.

C'est le cas de l'observation suivante où l'intervalle entre les deux localisations mammaires est de deux ans et dont l'apparition chez un homme n'est pas la moindre curiosité.

Observation XI

(Professeur Dufour et Docteur Cabanié)

Cancer bilatéral du sein chez un homme.

M. B..., soixante-six ans, constate en 1944 l'existence, au niveau d'un sein, d'une petite tumeur qui atteindra la taille d'un œuf, indolente et rétractant le mamelon.

En 1946, apparaît au niveau du sein gauche une nouvelle masse atteignant assez rapidement la grosseur d'un œuf irrégulier. Cette masse est très dure et totalement insensible, et rétracte aussi le mamelon. Les territoires ganglionnaires sont cliniquement envahis.

L'aspect squirrheux et peu évolutif de ces cancers, leur aspect limité évoquent l'indépendance de deux localisations, sans toutefois que l'on puisse conclure rigoureusement.

Imbert rapporte trente-neuf cas de cancers bilatéraux dont le début ne fut jamais simultané. Dans les deux tiers des cas, il y avait un intervalle d'un an,

L'auteur manifeste son doute et son hésitation lorsqu'il s'agit d'interpréter la deuxième localisation comme un cancer ou une métastase.

Il est en effet souvent bien difficile, en présence d'un cancer du second sein, de dire s'il s'agit d'un cancer primitif ou, au contraire, d'une simple propagation du cancer du premier sein. Le fait que le cancer du deuxième sein ne présente pas une structure histologique identique à celle du premier sein ne permet pas d'affirmer son indépendance, car les images les plus diverses peuvent se rencontrer dans une même tumeur, et le diagnostic d'un épithélioma du sein ne répond généralement qu'à la prédominance d'un aspect sur les autres. Dans ce cas, comme dans de nombreux autres sur lesquels nous avons insisté, la définition histologique ne doit pas être considérée comme un critère absolu.

Le problème se pose différemment d'ailleurs, ainsi que le définit Dessaint, selon qu'il s'agit d'une deuxième localisation survenant après ou sans amputation du premier sein, ou de deux néos simultanés.

Dans le premier cas, on peut, après mammectomie, invoquer la récidive. Or, une récidive d'une tumeur est définie comme « étant sa réproduction à la suite de son extirpation ».

Si l'on pose initialement que le deuxième cancer est lié au premier ce ne peut être qu'une métastase ou une propagation. Ce ne peut être une récidive puisque la deuxième localisation se révèle sur un organe supposé sain.

D'autre part, l'acte chirurgical ne fait que supprimer la manifestation locale d'une maladie qui n'apparaît, quelle que soit la théorie pathogénique invoquée, que sous l'influence d'un faisceau de conditions. L'acte chirurgical réalisé, les conditions demeurent. Il ne peut s'agir que d'une récidive de la maladie cancéreuse et non de la tumeur locale extirpée complètement.

On peut donc conclure que, l'intervention chirurgicale

étant correctement menée et complète, toute nouvelle manifestation ne peut être une récidive. Et ceci d'autant plus que personne ne peut affirmer que la cancérisation du sein opposé ne se serait pas produite si le deuxième cancer n'avait pas été opéré.

La récidive écartée, il faut encore envisager le cas de la propagation et de la métastase. Celles-ci se produisent selon des conditions bien précises.

Il a pu y avoir une réinoculation de la plaie opératoire par instruments, ou extirpation insuffisante de la première tumeur ou propagation cancéreuse d'un sein à l'autre, soit par continuité, la tumeur infiltrant les tissus adjacents et envoyant des prolongements le plus souvent microscopiques, soit par voie sanguine, soit surtout par voie lymphatique.

Dans les secondes localisations pouvant être exemptées de l'interprétation de récidive, métastase ou propagation. Dessaint remarque que la survie excède rarement deux ans après le deuxième cancer. En général, l'apparition du deuxième cancer est accompagnée ou suivie à bref délai de généralisation, ce qui explique la phrase de Berger : « Presque toujours une récidive diffuse ou une généralisation sont imminentes. »

Faut-il donc interpréter la tumeur mammaire comme le premier signe visible de cette efflorescence du processus de généralisation ?...

Dans les cas de deuxième tumeur survenant sur un sein sans que l'on soit intervenu sur la première, l'évolution est très rapide vers la généralisation.

Quels sont donc les critères d'indépendance entre deux localisations mammaires ?

Hartmann les définit ainsi :

1° Court intervalle de temps entre la première amputation et la seconde, cellules tumorales bourrant les lymphatiques, acini peu altérés : il s'agit d'une tumeur secondaire.

2° Long intervalle de temps (plus de dix ans) entre la première amputation et la seconde, présence dans la seconde tumeur de lésions complètement indépendantes du système lymphatique (épithélioma du type canaliculaire) : il s'agit d'un cancer primitif.

3° On peut regarder comme primitifs des cancers qui se développent soit simultanément, soit successivement, sur des seins atteints de mammite scléro-kystique bilatérale, la transformation néoplasique pouvant se déclencher simultanément ou successivement dans les deux seins.

Les cancers doubles sont peut-être les plus intéressants mais les plus rares. La phrase de Reclus demeure vraie :

« On sait combien sont exceptionnelles les néoplasies malignes qui siègent à la fois sur les deux glandes mammaires. Nos livres les relèvent comme des raretés pathologiques et il faudrait de longues recherches pour en trouver quinze exemples dans les recueils. »

Cependant il en existe, et Dessaint a pu en rassembler dix observations : et il est très vraisemblable de les interpréter comme des tumeurs indépendantes. Un certain nombre d'arguments milite en faveur de cette conception.

Tout d'abord, une première atteinte cancéreuse ne confère pas l'immunité contre une deuxième atteinte. La deuxième localisation se présente avec les apparences d'une tumeur primitive : même symptomatologie, même évolution le plus souvent.

D'autre part, et Billroth le signale, les noyaux métastatiques sont généralement multiples, tandis que le carcinome circonscrit de la mamelle est le plus souvent unique.

Enfin, Heurteaux apporte l'argument suivant :

« Les organes les plus exposés au cancer primitif sont précisément ceux où les cancers métastatiques sont de beaucoup les plus rares. Or, le sein n'est pas un organe dans lequel les métastases paraissent se développer avec prédilection, bien au contraire. »

Comment interpréter ces localisations symétriques, mises à part les métastases, la récidive et la propagation ?

Doussaint fait jouer un rôle au dysfonctionnement sécrétoire des cellules mammaires dans certaines conditions anormales ou pathologiques (ménopause chez la multipare, fausse-couche, dérèglements hormonaux, etc...).

Ces dysrégulations hormonales d'ordre général influençant également les deux glandes mammaires, il conclut qu'en réalité la bilatéralité est une coïncidence, et que le seul lien qui unisse ces deux cancers c'est la cause générale qui les a fait naître (déficience des sécrétions endocrines).

Nous nous sommes très longuement attardé sur le problème des cancers mammaires, mais, représentant des cancers symétriques fréquents et posant des problèmes très discutés, il convient de mettre en parallèle le cancer ovarien bilatéral.

Observation XII

(Docteur Cabanié)

Tumeurs ovariennes bilatérales.

Mme G..., trente et un ans. Entrée d'urgence en mai 1941 pour crise abdominale aiguë, la malade est opérée immédiatement.

La laparotomie permet d'extérioriser un volumineux kyste mucoïde multiloculaire végétant de l'ovaire gauche, rompu dans le péritoine.

Les annexes droites paraissent normales.

En mai 1943, la malade constate une augmentation de volume importante de son abdomen et accuse des crises douloureuses au niveau de la fosse iliaque droite.

La laparotomie montre la présence d'un liquide d'ascite légèrement sanglant et d'une grosse tumeur ovarienne droite qui paraît être un cysto-épithéliome de l'ovaire végétant et multiloculaire.

Examen microscopique : « Il s'agit d'un épithélioma germinatif polykystique, correspondant à ce que l'on désigne sous le nom de cysto-épithéliome. »

En présence d'une double tumeur ovarienne, il est logique de penser à la métastase bilatérale d'une tumeur primitive non encore révélée, ou l'existence d'une métastase ovarienne d'un côté et d'un cancer primitif de l'autre.

Cependant, le cas de l'observation précédente mettant en cause des cancers ovariens proprements dits et de structure histologique différente peut être interprété sans ambiguïté comme une multiplicité cancéreuse.

Il existe aussi d'autres cancers symétriques.

Un cas de double gliome a été rapporté par DE GRAILLY, BLANC et LÉGER, et un cas de sarcome des quatre paupières par MITBRAG STANHOVITCH.

Certes, il est impossible de ne pas évoquer l'action physiologique et pathologique des sécrétions endocrines à l'endroit des glandes mammaires et ovariennes, mais nous retiendrons uniquement que nous avons là des cancers touchant des ensembles de même structure histologique et que la multiplicité cancéreuse s'est manifestée envers eux comme une véritable affection d'un même ensemble tissulaire.

CHAPITRE VI

CANCERS DE PLUSIEURS APPAREILS

Les cancers d'appareils différents réalisent des tumeurs multiples non systématisées, et beaucoup souscrivent au dogme de la différence histologique.

Si quelques-unes semblent appartenir au domaine des curiosités pathologiques par leur rareté et la fantaisie apparente de leur association, il est possible de retrouver quelques dualités tumorales, qui semblent manifester sinon une affinité, du moins une certaine habitude de co-existence.

ASSOCIATION DIGESTIVE-PULMONAIRE.

Au rang de ces associations, dont la fréquence relative est bien connue, il convient de classer les associations réalisées par les cancers de l'appareil pulmonaire et digestif.

Nous en rapportons trois observations dont chacune présente un intérêt différent :

OBSERVATION XIII

(Professeur LACHAPÈLE)

Cancer de la langue. — Epithélioma pulmonaire.

Le 29 novembre 1949, M. H..., cinquante-sept ans, ressentant une gêne au bord gauche de la langue, consulte son médecin qui découvre à ce niveau une ulcération ovalaire

de 1,8 cm, irrégulière, peu bourgeonnante, et creusée en son milieu, saignotante.

Le plancher de la bouche et les piliers antérieurs sont souples. On note une petite adénopathie sous-maxillaire gauche.

La biopsie révèle : épithélioma malpighien spino-cellulaire.

Le malade fut traité par curiepuncture et radiothérapie.

Le 12 septembre 1952, on découvre, sur un cliché radiologique, une image pulmonaire sphérique, du volume d'une petite orange, avec 1 cm de liquide dans le bas-fond, réalisant une image d'abcès du poumon au niveau du lobe supérieur du côté droit.

La bronchoscopie montre une sténose complète de l'orifice de la bronche lobaire supérieure.

La biopsie révèle l'existence d'un épithélioma bronchique cylindrique.

C'est sous cette forme d'association de deux épithéliomas que la dualité néoplasique digestive et pulmonaire est le plus souvent rencontrée.

Huguenin et Boucabeille ont bien rapporté un cas de métastase bronchique d'un cancer de l'épiglotte, mais ici la différence histologique, dont on ne peut pas ne pas tenir compte lorsqu'elle existe, plaide en faveur du dualisme.

Ceci admis, une autre question se pose : les deux tumeurs sont-elles indépendantes ?

En effet, dans toutes les observations précédentes, chaque dualité néoplasique présentait, à l'exception de liens métastatiques, des rapports d'ordre anatomique ou fonctionnel.

Il s'agissait de cancers d'un même organe, d'un même appareil, ou participant à la même activité physiologique. Dans ce cas, il est assez difficile de trouver le dénominateur commun de ces deux localisations. Il n'y en a qu'un seul, c'est la communauté d'origine embryologique des épithéliums digestif et bronchique.

En effet, les voies aérophores se développent sous la

forme d'une gouttière trachéale émanée de la face ventrale de l'intestin céphalique, les bourgeons pulmonaires, coiffés du mésenchyme qu'ils refoulent devant eux, s'enfonçant dans la gouttière pleuro-péritonéale correspondante.

Dans le même ordre d'idées, on peut rapprocher les associations chez la femme d'épithéliomas digestifs et génitaux si souvent signalés, puisque l'épithélium génital est d'origine endodermique.

Une autre remarque vient confirmer la difficulté exprimée par tous les auteurs modernes, qu'il y a parfois à distinguer une métastase d'une deuxième localisation primitive. Il existe surtout au niveau des bifurcations bronchiques des zones de métaplasie malpighienne. Ce sont des plages épithéliales du type œsophagien, à cellules superficielles aplaties (Griffini, Baraban, Miller, etc...).

Et il nous aurait été bien malaisé de conclure à une dualité néoplasique si le malade de notre observation avait présenté un épithélioma bronchique malpighien !

L'association cancer du col utérin-cancer du poumon a soulevé des problèmes analogues, et la curiosité de ces localisations lointaines, en apparence tellement indépendantes, plaidait en faveur du cancer multiple.

En fait, la chirurgie a permis de lever le doute à leur endroit : il s'agit d'une métastase pulmonaire du cancer utérin.

L'observation suivante mérite une place à part, mettant en cause une tumeur rarement rencontrée, et réalisant par conséquent une association curieuse.

Observation XIV

(Professeur Lachapèle)

Cancer du plancher de la bouche. — Epistome pulmonaire.

M. A..., cinquante ans. Le 9 janvier 1950, on découvre une tumeur du plancher de la bouche, en forme de fer à cheval,

et d'aspect bourgeonnant rougeâtre induré. Il existe une petite adénopathie carotidienne gauche.

Le malade est traité par curiepuncture et radiothérapie. Un curage cervical ne révèle pas d'envahissement ganglionnaire.

Le 8 février 1952, le malade présente une expectoration sanglante et purulente. L'image pulmonaire révèle une opacité rétractile du lobe moyen inférieur.

La bronchoscopie montre une tumeur bourgeonnante lisse, à l'entrée de la bronche intermédiaire, avec sténose infranchissable.

Prélèvement biopsique d'un gros bourgeon lisse situé au-dessous de l'éperon de la bronche lobaire moyenne.

Résultat histologique : « Aspect de tissu conjonctif en évolution chondroïde. Cet aspect se voit dans les tumeurs bronchiques à type de tumeurs mixtes (épistome) ».

Le malade a été opéré par le Docteur Santy, de Lyon.

Comment interpréter une pareille association ? Et d'abord, comment interpréter une telle tumeur pulmonaire ?

La place de cette variété de tumeur dans le cadre des épithéliomas ou des sarcomes est souvent impossible à préciser.

S'agit-il de tumeurs conjonctives provenant des éléments lymphoïdes ultra-pulmonaires, ou de tumeurs épithéliales atypiques nées des cellules du revêtement pulmonaire ?

Il est impossible de conclure et on ne peut que constater cette curieuse association.

Une autre observation de néoplasie digestive et pulmonaire mérite d'être rapportée, mais, cette fois, l'élément de curiosité se trouve dans le siège de la localisation digestive.

Observation XV

(Professeur Aubertin)

Epithélioma pulmonaire. — Schwannome intestinal.

M. A..., cinquante-six ans. Malade ayant présenté de la

dyspnée d'effort, emphysème, expectoration purulente, hippocratisme digital.

La bronchoscopie est négative. La température s'allume et, malgré un traitement antibiotique intensif, le malade désorienté et obnubilé s'achemine vers l'exitus.

La nécropsie montre :

1° Néo pulmonaire sub-infecté et l'histologie montre un épithélioma glandulaire primitif.

2° Masse intestinale sous-séreuse, l'examen anatomo-pathologique indique : schwannome malin.

Là encore, une telle association ne permet guère de spéculations. La seule remarque que l'on puisse extraire de ces trois observations, c'est que l'association pulmonaire et digestive peut se présenter sous des aspects différents et selon plusieurs combinaisons, puisque nous avons :

— Un double épithélioma;

— Un épithélioma buccal plus épistome pulmonaire;

— Un épithélioma pulmonaire plus un schwannome intestinal.

Plus que les associations histologiques, nous retiendrons la constance de leur association topographique, chaque néoplasme pouvant intéresser des tissus différents d'un même appareil anatomique.

ASSOCIATIONS TÉGUMENTS - AUTRES CANCERS

Si certains cancers métastasent volontiers au niveau des téguments (sein, appareil génital, digestif), il est néanmoins des localisations cutanées qui sont absolument indépendantes d'une troisième localisation.

Dans les trois observations suivantes, l'argument histologique suffit à le montrer.

Observation XVI

(Professeur Lachapèle)

Cancer cutané. — Cancer du rectum.

M. M..., soixante-dix ans, présente en août 1952 une tumeur de caractère croutelleux reposant sur un cercle d'infiltration étendu, siégeant au niveau de l'angle interne de l'œil droit et sur la face droite du nez. Volumineuse adénopathie sous-maxillaire droite et gauche.

L'examen biopsique révèle un épithélioma pavimenteux baso-cellulaire.

En avril 1953, constipation, selles sanglantes, le toucher rectal montre l'existence d'une grosse masse bourgeonnante sur la face postérieure de l'ampoule rectale. Le doigt ramène des glaires sanglantes.

Examen biopsique : « Epithélioma cylindrique ».

Observation XVII

(Professeur Reboul)

Cancer du vagin. — Cancer cutané.

Mme R..., cinquante-neuf ans, examinée en septembre 1950, présente depuis plusieurs mois des métrorragies de moyenne importance. Fatigue et amaigrissement progressifs.

Œdème du membre inférieur. Présence de ganglions cruraux.

Toucher vaginal : orifice rétréci, dur, parois très déformées, col dur, bourgeonnant, fixé.

Examen biopsique : épithélioma pavimenteux baso-cellulaire.

Diagnostic : néoplasme du vagin prolongé au col.

En octobre 1950, on note une petite ulcération dans la région angulaire externe de l'œil gauche.

La biopsie révèle un épithélioma pavimenteux spino-cellulaire.

En 1952, des troubles dyspeptiques ont amené à pratiquer un examen radiologique et une laparatomie : l'aspect de la

lésion rappelait exactement le squirrhe classique de l'intestin grêle.

Bien que l'on puisse penser qu'il s'agissait d'un épithélioma primitif, l'examen anatomo-pathologique montre qu'il s'agissait d'une métastase d'un épithélioma pavimenteux.

Observation XVIII

(Professeur Reboul)

Cancer cutané. — Cancer du sein.

Mme R..., soixante-treize ans, examinée en novembre 1948. Depuis plus d'un an, la malade présente une petite dyskératose sur laquelle siège une petite ulcération, au niveau du dos du nez, débordant sur les ailes ainsi que sur la région temporale et maxillaire droite.

La biopsie révèle un épithélioma malpighien ou papillomatose présentant de nombreux noyaux monstrueux.

En juillet 1949, épithélioma du sein droit sans adénopathie axillaire ni sus-claviculaire.

Les trois examens biopsiques confirment l'indépendance de ces localisations. D'autre part, il convient de remarquer que dans les observations XVI et XVIII, la tumeur cutanée a précédé d'un an la seconde localisation, et que dans l'observation XVII, elle est à peu près concomitante.

ASSOCIATION ÉPITHÉLIOMA - SARCOME

De même que Sabrazès, en 1898 déjà, défendait la nature cancéreuse des leucémies, ainsi d'ailleurs que Geyer dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, nous avons classé les leucémies dans le groupe des sarcomes. Des états leucémiques ont d'ailleurs été obtenus expérimentalement à l'aide de carbures cancérigènes.

Les cinq observations suivantes rapportent des associations épithélioma-sarcome. Chaque tumeur siège sur des appareils ou des systèmes différents, toutefois il n'est pas

exclu que cette double association puisse se retrouver sur le même organe.

Observation IX bis

(Docteur Bordes.)

Leucémie lymphoïde. — Cancer de la lèvre. Cancer de l'œsophage.

Il s'agit du même malade signalé au chapitre des tumeurs d'un même appareil, pour un cancer de la lèvre et un cancer de l'œsophage.

Ce malade de cinquante-cinq ans avait eu, en octobre 1947, donc un an avant la localisation labiale, une leucémie lymphoïde à forme spléno-hépatique, signée par l'examen hématologique. La cure radiothérapique avait été particulièrement aisée.

Observation XIX

(Professeur Lachapèle)

Leucémie lymphoïde. — Cancer du larynx.

M. B..., soixante-sept ans. Le 2 septembre 1949, le malade consulte parce qu'il est fatigué, pâle et présente quelques ganglions axillaires et inguinaux. On note une légère hépatomégalie.

Un adénogramme pratiqué sur les ganglions inguinaux montre un aspect de lymphosarcome.

La formule sanguine est la suivante.

816.000 leucocytes, dont :

2 p. 100 de polynucléaires,
11 p. 100 de monocytes,
94 p. 100 de lymphocytes.

On porte le diagnostic de leucémie lymphoïde et on traite le malade par téléradiothérapie.

Le 10 mai 1951, on pratique un examen laryngoscopique pour extinction de voix.

Au niveau de la corde vocale droite, petite tumeur bourgeonnante irrégulière et rouge.

Examen biopsique : épithélioma pavimenteux à différenciation épidermoïde légère.

On sait que les processus prolifératifs des cellules lymphoïdes peuvent se comporter de façon variable. Tantôt les cellules néoformées pénètrent d'emblée dans le sang circulant où elles apparaissent en nombre considérable, réalisant une leucémie (c'est le cas des deux observations précédentes), tantôt au contraire elles pullulent sur place, formant une tumeur locale d'allure sarcomateuse qui peut envahir les tissus environnants et se généraliser sous forme de métastases. C'est le cas de l'observation suivante.

Observation XX

(Professeur Lachapèle)

Lymphosarcome. — Cancer de la prostate.

M. N..., cinquante-cinq ans. Au cours d'un examen pratiqué le 21 juillet 1953, on remarque l'existence d'une grosse masse ganglionnaire sus-claviculaire gauche; on note une grosse rate avec syndrome anémique. D'autre part, le toucher rectal révèle une grosse prostate de consistance néoplasique. Présence de ganglions inguinaux durs et mobiles.

On pratique un adénogramme au niveau de la masse sus-claviculaire : lymphosarcome.

Le malade est traité par radiothérapie à champ claviculaire et par implantation intra-testiculaire de stylbœstrol.

Ces trois observations successives rapportent donc l'association d'une leucose aiguë avec un épithélioma œsophagien, un épithélioma laryngé, un épithélioma prostatique.

On ne peut guère invoquer de rapports entre ces deux affections, sinon sa relative fréquence, et poser la question plus générale de la coïncidence, ou de la prédisposition de ces malades à faire des manifestations néoplasiques.

Les observations suivantes, par contre, font réellement figure d'exception et à ce titre valent d'être citées.

Observation XXI

(Professeur Papin)

Cancer du larynx. — Chondrosarcome de l'humérus.

M. L. M..., soixante-six ans. Opéré en 1929 pour épithélioma pavimenteux du larynx, il revient en 1940 pour douleurs au niveau du bras droit et, plus précisément, du bord interne de l'humérus. Malgré le long intervalle de onze ans, on pense à une métastase. Mais l'examen anatomo-pathologique post-opératoire révèle : « Chondrosarcome ».

Observation XXII

(Professeur Dufour)

Cancer du rectum. — Tumeur para-néphrétique.

M. B..., soixante-sept ans. Malade présentant une longue histoire de phénomènes sub-occlusifs, ténesme, épreintes, affaiblissement de l'état général et amaigrissement.

Le toucher rectal montre l'existence d'une tumeur proliférante saignant au toucher.

D'autre part, on note une voussure au niveau de la fosse iliaque gauche donnant une impression d'asymétrie, et la palpation révèle une masse dure du volume de deux poings, de consistance élastique.

Une urographie intraveineuse prouve l'intégrité des fonctions d'élimination, mais montre le rein gauche basculé par une très volumineuse tumeur abdominale. On conclut à une tumeur extra-rénale.

Le 28 avril 1953, l'intervention conduit à l'ablation d'une énorme tumeur de la grosseur d'une tête d'adulte, au contact du rein gauche dont on peut facilement la séparer.

Anus iliaque gauche à broche.

Examen anatomo-pathologique de la tumeur para-rénale : « Tumeur conjonctive présentant des zones fertiles et se montrant susceptible d'inflexions fibreuses ou myxoïdes. L'ensemble évoque le conjonctivome ou même le lipocytome ».

Le 6 août 1953, abdomino-périnéale typique.

Petit néo assez limité de l'ampoule rectale.

En conclusion, il est bien difficile de trouver un point commun à ces diverses localisations. Certaines présentent une communauté d'origine embryologique, la fréquence de quelques autres est déjà signalée sans être interprétée (peau + un autre cancer - leucémie + un autre cancer).

Enfin, les dernières échappent à toute investigation ou hypothèse, et l'on ne peut que constater la ténacité que la maladie cancéreuse met à se manifester chez certains individus.

CHAPITRE VII

CANCERS DE TISSUS AYANT DES RAPPORTS FONCTIONNELS

S'il existe des tumeurs dont on peut supposer la parenté, puisqu'elles sont supportées par un même organe, un même appareil ou un même tissu, il existe cependant un nombre très important de cancers intéressant des appareils différents, en des points éloignés de l'organisme, dont les rapports réciproques doivent être recherchés, non plus à l'entour de leur communauté d'origine, mais plutôt à propos des circonstances communes de leur apparition.

En effet, les cancers du sein associés aux cancers génitaux féminins ont été signalés de longue date et leur fréquence ne laisse pas d'être troublante.

On en trouve dix-sept cas dans les statistiques de Martinez (1932), vingt et un dans celles de Warren et Gates (1932), huit dans celles de Hartmann (1935), cinq dans celles de Desaive, Firket, Chèvremont et Dardenne (1939), cinq dans celles de Delcourt (1943), et vingt-neuf dans celles de Nordlander.

Fernandez-Calmeïro calcule que cette association utérus-sein réalise 0,9 % des tumeurs multiples.

L'esprit, qui marche toujours plus avant dans l'hypothèse, n'a jamais manqué de les interpréter comme étant

des néoplasmes se développant sous l'influence d'hormones sexuelles, en deux endroits éloignés sans doute, mais constituant deux territoires très actifs de la physiologie génitale.

L'observation que nous rapportons réalise une association entre un cancer du col utérin et un cancer du sein.

Observation XXIII

(Professeur Lachapèle)

Cancer du col utérin. — Cancer du sein.

Mme E..., soixante-trois ans. Le 20 octobre 1948, un examen gynécologique montre l'existence d'un col présentant des nodosités dures.

Au niveau de la paroi vaginale postérieure on sent une masse dure, ligneuse, très fixée. Les paramètres sont infiltrés.

On pose le diagnostic de néo du col, stade III. Radiothérapie.

Le 11 septembre 1952, au niveau du sein droit, on constate une petite tumeur sus-mamelonnaire. Nodosité dure, adhérente à la peau, mobile sur les plans profonds. La peau est rétractée, attirant le mamelon.

On pratique un Willy-Meyer.

L'examen biopsique de la pièce opératoire révèle un épithélioma atypique, type squirrheux.

Les ganglions sont envahis.

Radiothérapie post-opératoire.

Ce cas est analogue à une des toutes premières descriptions d'une telle association, que l'on doit à Broca en 1848. En effet, il s'agissait d'un squirrhe ulcéré du sein et d'un cancer du col.

Broca concluait que les deux cancers étaient indépendants mais s'étaient formés sous l'influence de la même diathèse.

Que les deux cancers soient histologiquement indépendants, il n'y a aucun doute. Il n'existe aucun lien métastatique entre eux; l'examen biopsique suffit à le prouver.

Il n'y a donc aucun rapport de cause à effet, mais il serait plus difficile d'en éluder tout rapport fonctionnel.

Toutefois, Fernandez-Calmeïro, s'appuyant sur des études statistiques, conclut à l'indépendance des deux localisations.

En considérant l'ensemble des statistiques, il remarque que l'association utérus-sein n'est pas plus fréquente que les associations utérus-autre cancer, sein-autre cancer.

Chez Nordlander		Chez Warren et Gate	
Utérus-Sein	29	Utérus-Sein	21
Utérus-Tumeurs digestives	27	Utérus-Tumeurs digestives	27
		Sein-Tumeurs digestives	27
Chez Schreiner et Wehr		**Chez Hartmann**	
Utérus-Sein	8	Utérus-Sein	7
Utérus-Peau	9	Utérus-Tumeurs digestives	10
Sein-Peau	11		

« Cancers de l'utérus et cancers du sein semblent être indépendants. On ne peut pas admettre que le cancer de l'utérus implique une plus grande probabilité de cancérisation particulière à la mamelle ou vice-versa.

« Donc, cette association utérus-sein ne peut être expliquée que par cette prédisposition que l'on invoque pour les autres associations cancéreuses.

« Le pronostic des doubles cancers utérus-sein et utérus-autres organes est identique à celui du cancer isolé des mêmes organes. »

A l'opposé d'une pareille conception, nous pouvons rassembler un certain nombre d'arguments qui trouvent leur valeur, non plus dans la froideur des chiffres et leur apparente précision, mais dans l'expérimentation et la pratique médico-chirurgicale journalière.

D'une part, il est bien connu que la totalité de l'épithélium génital subit des transformations hyperplasiques cycliques sous l'influence de la sécrétion ovarienne.

Il existe un cycle utérin, cervical, vaginal et même mammaire.

D'autre part, l'action cancérisante des hormones sexuelles à l'égard de la glande mammaire ne peut être mise en doute.

Sur le plan expérimental, l'action des stimuli hormonaux a été mise en évidence par les travaux de Lacassagne. Chez la souris héréditairement prédisposée, le cancer du sein ne se développe que chez les femelles. D'après Adam et Bagg, un régime anormal de reproduction sans possibilité d'allaitement accroît considérablement le pourcentage du cancer : 87 % contre 5 % normalement Si on soumet à la castration les femelles d'une souche prédisposée au cancer du sein, il ne se développe aucun cancer mammaire.

Si l'on soumet à des injections répétées de folliculine utilisée à des doses très élevées (30 γ par semaine) les mâles et les femelles castrées, on provoque l'apparition du cancer chez ces sujets normalement réfractaires.

Butenandt interprète l'action de la folliculine de la manière suivante :

« L'hormone folliculaire est une substance conditionnelle provocatrice du cancer, possédant une action organotrope spécifique, c'est-à-dire que l'hormone crée, par son action proliféatrice hormonale sur la glande mammaire, une des conditions nécessaires au développement d'une tumeur du sein chez des sujets héréditairement prédisposés. »

Lathrop et Loeb ont montré le rôle préventif de la castration pratiquée dès la naissance, et Lacassagne et Reynaud celui du propionate de testostérone chez les animaux de souche prédisposée au développement de l'adénocarcinome.

Sur le plan thérapeutique, il convient de distinguer la castration et l'opothérapie.

La castration préconisée par Schinzinger en 1889, qui

recommandait l'ovariectomie chez les femmes atteintes de cancer et encore réglées, a été utilisée par de nombreux chirurgiens dans les cancers inopérables.

Elle est défendue en France par Amelin et Sicard.

L'opothérapie a été utilisée la première fois par Ulrich en 1937. Ces injections ou l'implantation de pellets de propionate de testostérone ont les mêmes effets que ceux de la castration. Il est à remarquer que cette thérapeutique est inutile, sinon nuisible aux femmes âgées de plus de soixante-cinq ans, et l'on s'adresse alors aux œstrogènes.

Quoiqu'il en soit du mode d'action de chacune de ces hormones à un moment donné de la vie de la malade, il n'en reste pas moins évident que leur intervention ou, peut-être, la rupture de l'équilibre de leurs rapports réciproques, influence directement le développement ou l'involution du néoplasme mammaire.

Dans le même ordre d'idées, peuvent venir se placer dans ce cadre, les tumeurs associées de l'ovaire et de l'utérus, qui se rencontrent dans 10 à 15 % des cancers ovariens. Cette fréquence relative n'avait pas échappé à Moulonguet qui, dans les « Diagnostics Anatomo-Cliniques » de Lecène, recommande de « pratiquer toujours l'ablation des annexes dans l'hystérectomie pour cancer. »

Plus récemment, Funck-Brentano a repris la même idée.

Nous ne possédons pas de cas original d'une telle association, mais la littérature rappelle le cas de Kellner : adéno-carcinome utérin, et kysto-épithélioma germinatif de l'ovaire, et, plus récemment, celui de d'Allaines et Bertrand : épithélioma massif de l'ovaire et épithélioma du corps utérin.

Ils concluaient : « Il est vraisemblable d'admettre une lésion néoplasique indépendante de la tumeur ovarienne. »

Le premier problème qui se pose, à propos de ces localisations, siégeant au niveau d'épithéliomas similaires,

est de distinguer : cancer double et cancer ayant métastasé.

Mlle Offut, qui possède mille cent trente-six cas de cancers doubles, estime que, du fait de la similitude des cellules cancéreuses dans des tissus embryologiquement similaires, il est difficile de déterminer quel est le cancer primitif et le cancer secondaire, ou si les deux sont indépendants.

Le noyau métastatique peut avoir un aspect complètement différent de la tumeur primitive. Là encore, la métaplasie complique encore le problème. En tenant compte des possibilités protéiformes des cancers ovariens, on peut, inversement, douter de l'indépendance de deux tumeurs portant des étiquettes histologiques différentes.

Cependant, Lynch et Dockerty, sur cent dix-neuf cas d'association, trouvent cinq cas de caractère histologique différent, et admettent qu'il s'agit d'une simple coïncidence.

S'agit-il réellement d'une coïncidence fortuite ?

Toute relation métastatique mise à part, l'interaction physiologique et pathologique de ces deux organes est trop constante pour que l'on admette l'hypothèse de l'indépendance des deux tumeurs.

La sécrétion folliculaire déclenchée par la tumeur ovarienne a pu « faire le lit de l'épithélioma utérin ». Moulonguet et Addessi insistent sur le retentissement des tumeurs ovariennes sur la muqueuse utérine et même sur le muscle utérin. Novak soutient que cette hyperplasie prépare le développement du cancer corporéal dans 25 % des cas.

Il existe une observation typique de P. Guérin, M. Guérin et A. Tailhefer :

Une femme de soixante-neuf ans présentait une tumeur thécale de l'ovaire, un épithélioma du corps utérin et sur l'autre ovaire une métastase du néo utérin.

Sans métastase ovaro-utérine, un cancer utérin peut donc apparaître au cours de l'évolution d'une tumeur ovarienne sans qu'on puisse se contenter de noter une coïnci-

dence dans la double évolution; et l'on peut conclure avec Funck-Brentano :

« Soit qu'il y ait propriété cancérigène de la folliculine sécrétée, par la réactivation d'origine tumorale, soit qu'il y ait hyperplasie de l'endomètre pouvant aller jusqu'à la polypose endocorporéale, la tumeur ovarienne aura « préparé » le développement du cancer utérin. »

Le follicule ovarien semble donc se comporter comme un phare dont le faisceau balaie et rassemble dans son orbe des territoires éloignés, éveillant ça et là, selon la prédisposition de l'endroit et les circonstances favorisantes, des foyers néoplasiques.

CHAPITRE VIII

LES TUMEURS MALIGNES MULTIPLES ENVISAGÉES DANS LE TEMPS

L'âge moyen du cancer se situe entre 50 et 60 ans, et il est banal de constater que c'est en effet dans cette marge que se place le plus grand nombre de nos cas.

Nous avons classé nos vingt-trois observations en quatre catégories : avant 50 ans, entre 50 et 60 ans, entre 60 et 70 ans, plus de 70 ans.

Nous avons cinq cas dans la première catégorie, dix dans la seconde, sept dans la troisième et un dans la dernière.

Ce qui se trouve résumé dans le tableau suivant :

Avant 50 ans		Entre 50 et 60 ans	
Observation III	49	Observation I	57
Observation IV	45	Observation II	60
Observation VIII	47	Observation V	50
Observation X	46	Observation VII	55
Observation XII	31	Observation IX	55
5 cas		Observation XIII	57
		Observation XIV	50
		Observation XV	56
		Observation XVII	59
		Observation XX	55
		10 cas	

Entre 60 et 70 ans		Après 70 ans	
Observation VI	65	Observation XVIII	73
Observation XI	66	1 cas	
Observation XVI	70		
Observation XIX	67		
Observation XXI	66		
Observation XXII	67		
Observation XXIII	63		
7 cas			

De même que nous avons classé nos observations dans l'espace, d'une manière topographique, nous avons voulu les classer dans le temps en étudiant l'intervalle séparant les deux localisations néoplasiques, en fonction de l'âge des sujets. L'âge considéré est toujours celui de la première localisation.

Nous avons envisagé trois classes : les cancers simultanés, l'intervalle de moins de cinq ans et l'intervalle de plus de cinq ans.

I. — CANCERS SIMULTANÉS

Observation I	57 ans
Observation II	60 ans
Observation III	49 ans
Observation IV	45 ans
Observation VI	65 ans
Observation VII	55 ans
Observation XVII	59 ans
Observation XX	55 ans
Observation XXII	67 ans

Nous avons donc neuf cas de cancers simultanés sur vingt-trois cancers multiples. Notons que six malades ont moins de soixante ans, et que nous trouvons dans cette catégorie quelques malades parmi les plus jeunes de notre courte série (45 ans et 49 ans).

Sur ce nombre de cas trop restreint, il n'est guère pos-

sible de conclure, mais on peut penser que les cancers simultanés sont plus fréquents chez des sujets jeunes, présumant ainsi du plus grand degré de malignité, ou de tendance prolifération de la maladie cancéreuse.

II. — INTERVALLE DE MOINS DE CINQ ANS.

N° de l'obs.	Age	Intervalle
Observation V	50 ans	4 ans
Observation VII	55 ans	1 an
Observation IX	55 ans	3 ans
Observation XI	66 ans	2 ans
Observation XII	31 ans	2 ans
Observation XIII	57 ans	3 ans
Observation XIV	50 ans	2 ans
Observation XVI	70 ans	1 an
Observation XVIII	73 ans	7 mois
Observation XIX	67 ans	1 an 1/2

III. — INTERVALLE DE PLUS DE CINQ ANS.

N° de l'obs.	Age	Intervalle
Observation VIII	47 ans	7 ans
Observation XXI	55 ans	11 ans
Observation X	46 ans	17 ans

Ces deux tableaux explicitent un fait qui semble par ailleurs évident. Les sujets jeunes peuvent présenter un intervalle beaucoup plus considérable (11 ans, 17 ans) que les sujets âgés lorsque ceux-ci ont l'occasion de faire des cancers multiples (7 mois, 1 an).

Ceci sous-entend que tout malade faisant un cancer n'est pas à l'abri d'une seconde localisation, mais que son âge ou la malignité de sa tumeur pourront amener son exitus avant la deuxième manifestation néoplasique.

Ceci semble donc confirmer que le cancer doit être considéré comme une maladie se manifestant en étendue, dans l'espace et dans le temps, et non comme une affection strictement locale.

CHAPITRE IX

PEUT-ON INTERPRÉTER LES CANCERS MULTIPLES ?

L'étude des cancers multiples mène tout droit à la question de la prédisposition cancéreuse. De là au problème de l'étiologie cancéreuse, il n'y a qu'un pas. La très grande majorité des auteurs dont nous avons consulté les travaux l'ont franchi. C'est un pas dans le vide pour la plupart, fait d'hypothèses, de suppositions, de suggestions, de réflexions suscitées par une longue expérience professionnelle. Le clinicien rapporte les cas qu'il a constatés, leur impose une limite, des critères, les ordonne, les inclut dans une statistique et enfin propose un essai d'interprétation. Dès cet instant, il a débordé le cadre de son sujet, entre dans le domaine des idées générales, empiète bien souvent sur le terrain du chercheur qui expérimente scrupuleusement.

Mais qui donc ne céderait à la tentation ?...

Dans cette courte revue où nous rapportons vingt-trois cas originaux, où nous proposons une classification, un critère et une interprétation, nous avons aussi cédé à la tentation. En suivant les grands courants d'opinions si diverses, si controversées de la pathogénie cancéreuse, nous nous sommes laissé aller sans doute beaucoup trop au lyrisme de l'imagination et nous nous sommes permis d'avancer quelques hypothèses.

Il n'est guère de médecin ou chirurgien qui n'ait eu, au cours de sa carrière, à s'arrêter sur un ou plusieurs cas de néoplasmes multiples. On ne peut prétendre que cette dualité soit fréquente, mais elle l'est suffisamment pour intriguer celui qui la constate, au point que l'on puisse se demander si la clinique, pour des raisons diverses, l'ignore plus souvent qu'elle n'existe en réalité.

Les statistiques européennes oscillent entre 1 et 2 % des atteintes cancéreuses en général, et les statistiques américaines entre 3 et 7 %.

La statistique la plus récente est celle de Delcourt, qui annonce 1,21 %.

Quoi qu'il en soit, l'existence du dualisme néoplasique ne peut être négligée.

La première question qui vient à l'esprit devant une série de cancers multiples est de savoir si les malades contre lesquels s'acharne un sort si contraire, sont les victimes d'une simple fantaisie du hasard, ou d'une véritable prédisposition.

Les études statistiques ont été poussées très loin dans ce sens et l'on a appliqué à de très grandes séries de cas le calcul des probabilités. Tous les auteurs, dont Warren et Gates en 1932, et Burghes en 1934, pour ne citer que les plus récents, ont abouti aux mêmes conclusions : le nombre des cancers multiples constatés est bien supérieur au nombre auquel on serait en droit de s'attendre, en se basant sur le calcul des probabilités.

197 cas effectifs pour 17 prévisibles pour Warren.

207 contre 109 pour Desaive et Monnoyer.

Une première conclusion mathématique s'impose, il n'y a pas hasard, il y a prédisposition. D'ailleurs la plupart des auteurs concluent à ce phénomène de prédisposition.

Desaive, à propos des néos multiples recto-coliques, écrivait :

« Il ne reste qu'à admettre qu'il existe une prédisposition locale au cancer, atteignant à la même époque de la

vie ou à des époques différentes un ou plusieurs territoires du gros intestin. »

D'autres questions se présentent à l'esprit :

De quelle nature est cette prédisposition, à quel niveau de l'organisme et quel moment de la vie se situe-t-elle ?...

Alors que nous consultions les observations mises à notre disposition, il nous est arrivé plusieurs fois de constater que les antécédents du malade comportaient dans la lignée ascendante ou collatérale des manifestations néoplasiques. Le problème des cancers familiaux a été soulevé de longue date et il suffit d'en citer quelques statistiques au hasard :

La majorité des auteurs retrouvent des antécédents familiaux chez 15 à 30 % des cancéreux. Stalker, Phillips et Pemberton, sur 113 cas, recueillent, chez 26,6 % des malades, une histoire familiale de tumeurs malignes.

Schoenbauer, en 1952, étudie les observations de 53.385 malades. 17.000 seulement avaient des familles indemnes de cancers.

L'expérimentation, portant sur des souches de souris blanches, a montré des couples cancéreux transmettant le cancer à certains éléments de leur descendance. Mercier et Gosselin, du laboratoire de la Faculté des Sciences de Caen, à propos de la coexistence chez une même souris d'un épithélioma mammaire et d'un lymphadénome du poumon, ont montré que cette double tumeur avait été transmise selon les lois mendéliennes en faisant intervenir des facteurs récessifs et dominants.

« L'étude du cas de la souris S.A. 11 montre la nécessité de la réunion chez un même individu d'au moins deux facteurs différents pour déterminer l'apparition de deux types de cancers. De plus, ces facteurs étant récessifs, on peut ainsi expliquer la rareté des cas de cancers primitifs multiples relevés dans les statistiques humaines. »

Les études plus récentes de Bittner mènent à des con-

clusions analogues. Cependant, les cas les plus troublants sont sans doute les cancers se manifestant au même endroit chez les jumeaux homozygotes.

Mac Farland et Meade en ont collecté vingt observations et concluent :

« Puisque des jumeaux homologues dérivent d'un même œuf fertilisé, il s'ensuit qu'ils sont de constitution génétique identique. Il est possible que l'étude de cas comme ceux-ci, du point de vue de la génétique, aiderait à jeter quelques lumières sur le problème de l'étiologie du cancer. »

A la lecture de nombreux textes se rapportant à ce sujet, on peut se demander si c'est le cancer lui-même complètement réalisé, qui est transmis héréditairement, ou bien plutôt la prédisposition à faire un cancer.

D'autre part, en tenant compte des cancers familiaux et des cancers survenant chez des jumeaux homozygotes, il nous a semblé que cette prédisposition devait être recherchée à un stade très précoce du développement.

Tout se passe comme si, dès la division de l'œuf en différents blastomères, il existait par don héréditaire (ou par mutation), une plage cellulaire, encore indifférenciée, supportant cette prédisposition. Ultérieurement et selon les incidences du développement, cette plage cellulaire se scinderait en différents éléments allant migrer en des points éloignés ou contigus de l'organisme :

— Très limitée, l'évolution organo-génétique l'amènera à se manifester sur un seul organe.

— Plus étendue, elle se manifestera dans deux organes d'un même feuillet, ou dans un même appareil, ou dans des organes symétriques.

— Plus étendue encore, elle se différenciera au niveau de plusieurs appareils ou de feuillets différents.

Cependant, qui dit prédisposition ne dit pas obligatoirement cancérisation. De nombreux autres facteurs doivent certainement intervenir, faisant du cancer le résultat d'un faisceau de conditions.

La manifestation cancéreuse est en cela comparable à toute autre maladie :

La contagion d'une affection ne dépend pas seulement de la transmissibilité du germe, mais aussi de la réceptivité de l'organisme qu'il infecte. Il en est ainsi pour un grand nombre de microbes qui sont en permanence les hôtes de l'organisme et qui, on le sait, ne donnent lieu à l'éclosion d'une maladie que dans des conditions déterminées.

Ainsi, l'éclosion néoplasique nécessitera l'existence d'un stimulus, qu'il soit externe ou interne, mécanique (irritatif), chimique (hydrocarbure), physique (rayonnement), infectieux ou viral.

Puis enfin un véritable climat humoral particulier qui se trouve le plus souvent réalisé aux approches de la sénilité, et dont la perturbation des constantes (hormonales, ioniques, etc...) doit amener des troubles du métabolisme cellulaire.

Notons que ces troubles métaboliques ne touchent qu'un nombre limité de cellules, à un niveau précis : l'endroit où éclot le cancer, et nous ajouterons précisément au niveau de ces cellules supportant la prédisposition.

L'observation XV concerne un malade employé dans une usine de goudrons. Ceci n'implique pas que la totalité des autres employés de cette usine, parvenus au même âge et soumis aux mêmes influences cancérigènes fassent des cancers.

Il nous semble possible de dire qu'il est devenu cancéreux parce qu'il a réuni l'ensemble des conditions nécessaires, dont la première est d'être porteur de cette prédisposition.

Bang a dit : « Le cancer est toujours constitué biologiquement avant de l'être histologiquement. »

Nous sommes tenté de dire le contraire. Les tumeurs multiples semblent pouvoir s'interpréter comme étant la manifestation de la prédisposition locale plus ou moins

étendue ou dispersée. Les conditions générales invoquées dans la pathogénie cancéreuse permettraient l'éclosion :

— De plusieurs cancers d'un même organe;

— De plusieurs cancers d'un même appareil anatomique;

— De plusieurs cancers d'organes différents.

Cela sous-entend que les conditions générales trouveront en ces endroits les conditions locales tissulaires favorables à l'efflorescence cancéreuse.

Les tumeurs malignes multiples seraient donc une illustration de la prédisposition en étendue ou en dispersion.

L'observation V, rapportant le cas d'un triple cancer en cascade du cadre colique, évoque bien une affection de tout un ensemble anatomique.

Comme nous le faisions remarquer plus haut, il est fort probable que de nombreux cancers (peut-être tous) trouvent leur prédisposition au niveau de tout un organe ou de tout un ensemble anatomique, mais que le degré de malignité de la première localisation, ou son apparition à un âge avancé du malade, ne permette pas l'éclosion du deuxième cancer.

Il nous paraît possible d'interpréter le cancer à la fois comme une maladie locale ou régionale, puisque toute multiplicité cancéreuse garde un caractère topographique, et comme une maladie générale lorsque les conditions tumorales se trouvent réalisées.

Nous conclurons avec le Docteur Suzanne Laborde :

« L'éclosion et l'évolution d'une tumeur maligne semblent dépendre à la fois de la constitution de l'individu et du pouvoir cancérigène de différents agents exogènes et endogènes qui exercent leur action sur les éléments cellulaires. »

CONCLUSIONS

Nous avons envisagé les tumeurs malignes multiples sous le double aspect de leur répartition dans l'espace et dans le temps.

I. — Nous avons montré que les critères histologiques rigoureux établis par les premiers anatomo-pathologistes ne correspondaient pas à la réalité des faits puisqu'il existe des cancers n'ayant aucun lien métastatique entre eux qui répondent cependant à la même structure histologique.

II. — Devant la nécessité, manifestée d'ailleurs par de nombreux auteurs modernes, d'établir de nouveaux critères permettant d'inclure dans le cadre des tumeurs malignes multiples des cancers de même histologie, nous proposons les conditions suivantes :

Pour que deux localisations cancéreuses soient considérées comme des cancers primitifs, il faut que :

1° Chaque tumeur ait l'image certaine de malignité;

2° Chaque tumeur soit distincte;

3° Chaque tumeur ait la structure histologique de son support;

4° La métastase de l'une par l'autre soit exclue.

III. — Ces conditions moins rigides nous ont permis de rassembler vingt observations de cancers multiples que nous avons classés, dans l'espace :

— Cancer d'un même organe.

— Cancer d'un même appareil anatomique.

— Cancer d'organes symétriques.

— Cancer d'appareils différents.

— Cancer de tissus ayant des rapports fonctionnels.

Et dans le temps :

— Cancers simultanés.

— Cancers successifs.

IV. — Nous avons, à simple titre de spéculation, essayé d'interpréter la multiplicité cancéreuse à la lueur de quelques hypothèses pathogéniques.

Il nous a semblé dès lors possible d'interpréter le cancer comme une maladie résultant d'une prédisposition locale ou régionale, et nécessitant pour se manifester la convergence d'un faisceau de conditions : telles un stimulus interne ou externe et un climat tumoral particulier.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Pour le Doyen :

L'Assesseur,

R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

R. DUFOUR.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 30 Novembre 1953.

Le Recteur,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALBERTIN & JAMBON. — Rapports réciproques des épithéliomas de l'utérus et de l'ovaire. — *Rev. de Gyn. et de Chir. Abd.*, 1906, T. 10, p. 971.

ALLAINES (D') & BERTRAND. — Epithélioma wolffien de l'ovaire et cancer de la corne utérine. — *Gyn. et Obs.*, 1924, T. 9, pp. 433-439.

AMELINE & GALLY. — La place de la castration ovarienne dans le traitement des cancers inopérables du sein. — Acad. de Chir., année 1943.

ARLEY & EVERSEN (S.), — On the mecanism of experimental carcinogenesis. — *Acta Path. microbiol. Scand.*, 1952, T. 30, n° 1, pp. 21-23.

ASSAILLY. — Les tumeurs de Krukenberg. — Thèse Bordeaux, 1931.

BABIN. — L'urgence d'un test biologique précoce pour le diagnostic du cancer. — *Journ. de Méd. de Bordeaux et du S.O.*, octobre 1952, n° 10, p. 980.

BAINBRIDGE (W.-S.). — Le problème du cancer (traduit par Hertoghe). Librairie Doin, Paris, 1922.

BARUS & FOURACRE. — Envahissement précoce des ovaires dans le cancer du corps. — *Journ. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, août 1941, n° 48, p. 443.

BARRETT, MILLER & FESSENMEYER. — Cancers primaires multiples. Etude de trente-six malades. —*Surg. Gyn. Obst.*, 6 déc. 1949, T. 89, pp. 767-774.

BAUER. — Beitrag zur Frage der multiplizitat primarer karzinome. — Kiel, 1907.

BAUMGARTNER (W.). — Sur la question du développement des tumeurs primitives multiples. — *Wien. Klin. Woch.*, 4 août 1933, T. 46, n° 31, p. 939.

BERGER. — Nos connaissances actuelles sur le cancer. — *Laval Médical*, 1946.

Berger (L.). — Un cas de tumeur maligne double : épithélioma et sarcome de la grande lèvre. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* 1930, T. 19, p. 192.

Bérard (L.) & Ballivet (M.). — Cancers doubles des seins. — *Lyon Chirurgical,* janv.-fév. 1939, pp. 83-85.

Benhamou, Montpellier & Cohen-Solal. — Coexistence de deux néoplasies différentes sur le même sujet. — *Algérie Méd.,* 1939.

Biello (A.) et Montanini (N.). — Multiplicité des tumeurs malignes sur un même sujet. — *Tumori,* juillet-août 1931, T. 5, pp. 369-398.

Bishoff (F.) & Long (L.-M.). — Tumeurs se développant en concurrence. Coefficient de corrélation. — *Am. Journ. of Cancer,* août 1936, T. 27, n° 4, pp. 726-728.

Bittner. — *Cancer Research,* Minneapolis, 1952, n° 12, p. 6.

Bœckelmann. — La localisation simultanée du cancer à l'utérus et aux ovaires. — Thèse, Leipzig, 1901.

Burkard (O.). — Zur Krebsfräge. — *Wien Klin. Woch.,* juin 1940, n° 25, p. 501.

Burkhard. — La localisation simultanée du cancer à l'utérus et à l'ovaire. — *Zeitsch. Geburt. Gyn.,* 1924, n° 87, p. 350.

Carpentier (P.). & Geyer (A.). — Lymphosarcomes simultanés des avant-bras, et localisation musculaire. — *Rev. Col. de Méd. et de Chir.,* 15 juillet 1951, n° 192.

Cramer (W.). — The hormonal ætiology of breast cancer. — *Am. Journ. of Cancer,* New-York, avril 1940, n° 25, p. 501.

Cathie (I.-A.-B.) — Two carcinoms of the breast. — *Brit. Journ. of Surg.,* Londres, janvier 1938, n° 25, p. 697.

Chenut & Bonnard. — Tumeurs multiples de l'utérus et de l'ovaire. — *Journ. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.,* 1927, vol. 104, p. 152.

Clayton (E.-S.). — Multiple primaries carcinomata. — *Surgical Clinics of North America,* fév. 1927, p. 63.

Dagréou. — Y a-t-il un terrain cancéreux ? — Thèse, Bordeaux, 1936.

Dartigues. — Polynéoplasies associées ou successives. — *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris,* séance du 8 fév. 1935, n° 3.

DAYRE — Sur le développement simultané des tumeurs primitives de l'ovaire et de l'utérus. — Thèse, Toulouse, 1936.

DELAGENIÈRE (Y.). — A props des causes des récidives post-opératoires. Evolution chez le même malade de trois cancers en l'espace de onze ans, sans récidives post-opératoires. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* 1931, T. 20, p. 191.

DELARUE. — Le problème biologique du cancer. — Paris, Masson, 1947.

DELCOURT. — Tumeurs doubles à tissus histologiques différents. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* année 1943.

DELAUNAY. — Cancer de l'ovaire et cancer de l'utérus. — *Presse Médicale,* 17 mai 1905.

DESAIVE (P.). — Un cas de cancer triple. Etude physico-chimique du milieu. — *Rev. des Sc. Méd. Belges,* mars 1936, n° 3.

DESAIVE (P.) & MONNOYER. — Considérations cliniques et radiologiques, au sujet des cancers recto-coliques multiples. — *Acta Gastro-Entér. Belgica,* nov. 1950, T. 13, n° 11, p. 555.

DESAIVE (P.), FIRKET, CHÈVREMONT & DARDENNE. — Contribution à l'étude des cancers multiples non systématisés. — *Bull. Ass. Franç. Etudes du Cancer,* janv. 1939, T. 28, n° 16, p. 33.

DESSAINT. — Le cancer mammaire bilatéral. — Thèse, Paris, 1929.

DHIERSAT. — Contribution à l'étude des épithéliomas doubles. — Thèse, Bordeaux, 18 juillet 1947.

DUPÉRIÉ (R.), DE LACHAUD, DUBARRY & MONMAYOU. — Epithélioma métastatique bilatéral des surrénales au cours de l'évolution du cancer du poumon. — *Journ. de Méd. de Bord. et du S.-O.,* 1939.

— Les tumeurs des surrénales secondaires aux épithéliomas des poumons. — *Gaz. hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux,* 4 juin 1939, n° 23.

EISENSTAEDT (J.-S.). — Tumeurs malignes primitives multiples. — *Journ. of Am. Med. Ass.,* 18 juin 1938, T. 110, n° 25, p. 2056.

Egli (F.). — Uber multiplizität von geshwulsten. — *F. Schweir. Aerzte,* 1914, n° 44, p. 449.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale. — Article sur le cancer.

Fernandez-Colmeïro (J.-M.). — Cancers primitifs multiples de l'utérus et d'autres organes, en particulier du sein. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* 1946, n° 1, p. 16.

Fisher & Wasels (D.). — Die Bedentung der Erblichkeit für die Krebsentstehung. — *Strahlentherapie,* Berlin, 1939, T. 66, n° 3, p. 428.

Florentin, Grimaud & Bel. — Evolution favorable d'un cancer de l'amygdale propagé à la langue chez une femme. — Soc. de Méd. de Nancy, 25 fév. 1953.

Friedman & Golden. — Cancers multiples de la tête et du cou, trois tumeurs indépendantes chez un même malade. — *Radiology,* octobre 1936, T. 27, n° 4, pp. 497-498.

Fritsch. — Contribution à la multiplicité des cancers. — *Wien. Med. Woch.,* 3 déc. 1938, T. 88, n° 49, pp. 1261-1265.

Funck-Brentano. — *Gyn. et Obst.,* T. 47, n° 1, 1948.

Gabriel (W.-B.). — Polypose du rectum et du côlon pelvien avec double cancer du rectum. — *Pr. Voc. of the Roy. Soc. of Med.,* juin 1936, vol. 29, n° 4, p. 70.

Gadrat (H.) & Baudot (J.). — Deux cancers primitifs simultanés chez le même sujet. — *Toulouse Médical,* 15 avril 1938, p. 314.

Gate, Ponthus (P.), Massia (G.) & Naudin (E.). — Sur un cas de cancer multiple. — Soc. de Derm. et Syph. (filiale lyonnaise), nov.-déc. 1943, n°s 11-12, p. 336.

Geyer (A.). — Aperçu sur la fréquence et les modalités du cancer en A.O.F. — *Bull. de la Soc. de Path. Exot.,* mars-avril 1947, T. 40, n°s 3-4.

Gorrianova (R.-W.). — Contribution à la question de la multiplicité des tumeurs. — *Voprossy Onkologuii.* — Karkhoff, T. 3, n° 2, pp. 180-183.

Grailly (de), Blanc, Lefèvre, David-Chaussée & Lacour. — Double tumeur latente du cerveau. Syndrome neurologique fruste. Mort subite par syncope. Examen histologique. — Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux, 12 déc. 1952.

Guérin (P.), Guérin (M.) & Tailhefer. — Tumeur thécale d'un ovaire, associée à un épithélioma du corps utérin avec métastase dans l'autre ovaire. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* 1946, T. 33, p. 36.

Guyot & Jeanneney. — Néo du corps utérin et des ovaires. — *Revue de Gynécologie et Obstétrique,* 1923, p. 63.

Hanlon (F.-R.). — Carcinomes primitifs multiples. — *Am. Journ. of Cancer,* juillet 1931, T. 15, n° 3, p. 2001.

Hartmann & de Jong. — Néoplasme malin observé simultanément dans l'utérus et dans l'ovaire. — *Ann. de Gyn. et d'Obst.,* 1919, T. 4, p. 281.

Hartmann & Guérin. — Cinquante observations personnelles de cancers mammaires bilatéraux. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* déc. 1936, p. 675.

Hartmann. — Quelques réflexions à propos de cent trente-huit cas de cancers mammaires bilatéraux. — *Mém. Acad. de Chir.,* 1941.

— Acad. de Méd., 28 juin 1949.

— Remarques à propos de trente-cinq cancers primitifs multiples. — *Bull. Acad. de Méd. de Paris,* 26 nov. 1935, T. 114, n° 38, pp. 480-487.

Hébraud (A.). — Contribution à l'étude du cancer expérimental par le goudron. — Thèse, Bordeaux, 1931.

Hilgert. — Uber das zusammentreffen von malignen neubildungen untereinander und mit krankheiten nicht secundäre Art nach einigen weiteren statistischen Beitrage zur krebsfrage. — *Zeitsch. Krebsf.,* Berlin, sept. 1939, T. 49, n° 2, p. 252.

Holland (C.A.). — Multiples carcinomas. — *Journ. of Am. Med. Ass.,* 2 juin 1945, T. 128, n° 5, p. 356.

Holman (E.). — Concerning the hereditary nature of cancer. — *Surg. Gyn. Obst.,* 1938, T. 66, pp. 247-248.

Holmquist & Nelson. — Uber multiple Auftreten von Geschwulsten. Eine Statistische Untersuchung. — *Zeitsch. Krebsf.,* Berlin, 22 avril 1938, T. 57, n° 3, p. 257.

Huguenin & Berton. — *Presse Médicale,* 1942, n° 50, p. 610.

Huguenin, Brian, Gardield & Boucabeille. — Nouveau problème diagnostique et thérapeutique du cancer. Aspect

du cancer primitif du poumon après cancer de l'utérus. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* 1936.

Huguenin, Huet & Boucabeille. — Cancer de la bronche souche gauche, par greffe vraisemblable d'un épithélioma de l'épiglotte. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* 1936.

Huguenin & Truhaut. — Compte rendu de la Société de Biologie, 12 janvier 1946.

Hummel (R.). — Contribution à l'étude des tumeurs primitives multiples. — *Rœntgenpraxis,* 15 nov. 1931, T. 3, n° 22, pp. 1049-1053.

Ingraham, Black & Rutlege. — Relation entre les tumeurs de la granulosa et le cancer du corps utérin. — *Am. Journ. Obst. Gyn.,* 1944, T. 49, p. 541.

Jacob (P.). — Observations à propos de dix-neuf cas de cancers doubles indépendants. — *Rev. de Méd. de Nancy,* 1942, T. 48.

Joyeux. — *Presse Médicale,* 30 nov. 1949.

Kellner (B.). — Die diagnose des Krebs-Metastasen auf Grund des histologischen befund des Primärgeschwulst. *Zeitsch. Krebsf.,* Berlin, déc. 1940, T. 51, n° 1, p. 36.

Korbler (J.). — Cancers symétriques. — *Zeitsch. Krebsf.,* 31 octobre 1936, T. 44, n° 6, pp. 448-454.

Kosis (A.). — Die Factoren der Krebsenstehung. — *Zeitsch. Krebsf.* Berlin, août 1940, T. 50, n° 3, p. 368.

Kretschmer (L.). — Cancers primitifs multiples. — *Journal d'Urologie,* mai-juin 1941, n°s 5-6, p. 286.

Laborde (Simone). — Récentes hypothèses sur l'origine du cancer. — *Presse Médicale,* 1942, p. 78.

Lacassagne (A.). — *C. R. Acad. Sc.,* Paris, 1932, n° 195, p. 630.

Lafforêt (J.). — Les tumeurs primitives multiples de type distinct. Etude critique. — Thèse Paris, 1928.

Lafourcade (J.-L.). — Les tumeurs ano-rectales satellites des cancers coliques. — Thèse Paris.

Lentz (O.). — Gedanken über die Geschwulstverlagung. — *Zeitsch. Krebsf.,* Berlin, mai 1941, T. 51, n° 1, p. 274.

Loiseleur. — *Paris Médical,* 1931, n° 79, p. 345.

LLOMBARD & JABONARO (V.). — Le problème des tumeurs multiples. Déduction d'une statistique d'autopsie. — *Medicina*, juillet 1944, T. 2, n° 1 ; *Presse Médicale*, 1944, p. 360.

LOCKART-NUMMERY. — Case of multiple adenomata of the colon with secondary carcinoma. — *Proceed of Roy. Soc. of Surgery, subject of Proctology*, 1919-1920, p. 14.

— The relation hif between adenomata and cancer of the large bowel. — *The Lancet*, 19 mai 1935, p. 1149.

MAINGOT (R.). — Primary carcinoma of the stomach and sigmoïd colon occuring simultaneously. — *Brit. Med. Journ.*, Londres, 15 janvier 1938, T. 19, n° 40, p. 118.

MARTINEZ (F.). — Les tumeurs primitives multiples de type distinct et la modification humorale chez les cancéreux. Monographie sur les tumeurs. — Thèse Paris, 1932.

MATRONOLA. — Les tumeurs primitives multiples et malignes d'espèces diverses. — XXX° Congrès de la Société Italienne de Chirurgie, Rome, octobre 1923.

MAC FARLAND, JOSEPH & MEADE (T.-S.). — The genetic origin of tumors supported by their simultaneous and symetrical occurence in homologous twins. — *Am. Journ. Med. Sc.*, 1932, n° 184, pp. 66-80.

MERCIER (L.) & GOSSELIN (L.). — Présence simultanée d'un épithélioma dentritique de la mamelle et d'un lymphadénome chez une souris. Hérédité des cancers multiples. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 4 déc. 1931, n° 35, pp. 841-843.

MÉRIEL (E.). — Les cancers multiples. — *Concours Médical*, Paris, 2 déc. 1950, T. 72, n° 48, p. 3727.

MIDER, SCHILLING, DONOUAN & RENDALL. — Le cancer multiple. Etude des cancers secondaires survenant chez des malades atteints de néoplasmes malins primaires de l'estomac, de l'utérus, du sein, du gros intestin ou du système hématopoïétique. — *Cancer*, nov. 1952, T. 5, pp. 1104-1109.

MONTPELLIER. — Etats précancéreux. Signification biologique. Incidences pratiques. Année 1941. Imprimerie La Typo-Litho, Alger.

MOSSINGER. — Article sur le cancer. — *Collection des Précis de Pathologie Médicale*. Masson, 1946.

MUELLER (R.-F.). — Sur les cancers multiples non systématisés et leur fréquence. — *Zeitsch. Krebsforch,* 1930, T. 31, n° 3, pp. 339-360.

MURRAY (J.-A.). — Néoplasies multiples. — *The Lancet,* 15 oct. 1927, T. 213, n° 5.433, p. 800.

NEMOURS-AUGUSTE, DAVID & BONHOMME. — Trois cancers primitifs successifs chez un même malade. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* juin 1936, 29e année, T. 25, n° 5, p. 629.

NOVAK. — Métastase ovarienne dans le cancer du corps de l'utérus. — *Am. Journ. Obst. and Gyn.,* 1927, vol. 14, n° 4, pp. 470-487.

OBERLING (Ch.) & WOLF (M.). — Coexistence de quatre tumeurs indépendantes et différentes chez un même sujet. — *Bull. Méd. Soc. Anat. Paris,* 6e série, T. 20, p. 219.

ODIO DE GRANDA (G.). — El cancer debe considerarse como una enfermendad general y no como una lesion local. — *Bol. Liga C. Cancer,* La Havana, sept. 1939, T. 14, n° 9, p. 257.

OFFUT. — Relations entre le cancer du corps et le cancer des ovaires. — *Surg. and Obst.,* 1932, vol. 54, n° 3, pp. 409-495.

PAMOTTO (E.). — Multiplicité des néoplasies chez un même sujet. — *Bull. Ass. Méd. Triestina,* 1931, pp. 93-94.

PAUTRIER (L.-M.) & ARCHAMBAULT (G.). — Cas extraordinaires d'épithéliomatose cutanée multiple, plus de deux cents foyers d'épithélioma évoluant depuis vingt-trois ans et présentant cinq types différents. — *Bull. Ass. Franç. Etudes Cancer,* 1927, 20e année, T. 16, p. 835.

PAOLI (G.) & SERAFINO (X.). — Cancers primitifs multiples. — *Le Sud Médical et Chirurgical,* 15 mai 1936.

PORTMANN (G.). — Considérations sur le néoplasme à foyers multiples. — *Presse Médicale,* 22 nov. 1933, n° 93.

PUHRT. — Sur la multiplicité des tumeurs. — *Zeitsch. Krebsforsch,* 1926, T. 24, n° 1, pp. 38-62.

PYBUS (F.-C.) & MILLER (E.-W.). — Multiple neoplasm in a sarcoma strain of mice. — *Am. Journ. of Cancer,* New-York, oct. 1938, T. 34, n° 2, p. 252.

Réchou, Jeanneney & Mathey-Cornat. — Sur un cas de cancer de la lèvre et de l'œsophage. — *Bull. de Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux*, 1926, p. 470.

Reding. — Le terrain cancéreux et cancérisable. Masson, 1932.

Reichel. — Apparition simultanée du cancer utérin et ovarien. — *Zeitsch. Geburt. Gyn.*, 1888, T. 15, p. 354.

Ricard. — Tumeurs primitives multiples. — Thèse, Paris, 1885.

Roberts (O.-W.). — Notes sur les tumeurs malignes. — *Brit. Journ. Surg.*, avril 1930.

Roffo. — Uber die physikalish-chimische Aetidogie der Krebskankenheit mit besunden Betonung der Zuzammenhang mit Cohnenbestrahlungen. — *Index Cancerologiæ*, 1941.

Roussy. — Le cancer, *in Nouveau Traité de Médecine*. Masson, 1929, fasc. V, T. 2.

Sabrazès. — Cancers conjugaux et familiaux et cancers multiples. — *Gaz. hebd. de la Soc. de Méd. de Bordeaux*, 1923, p. 133.

Sampson (J.-A.). — Cancer des trompes et des ovaires secondaires au cancer du corps utérin. — *Am. Journ. of Pathol.*, 1934, T. 10, pp. 1-28.

Sannie & Alphandery. — Action des glandes endocrines, des extraits d'organes et des hormones sur le cancer. — *Bull. Assoc. Franç. Etudes Cancer*, année 1936.

Schoenbauer. — Das Karzinom in der Nachkommenschaft von Karzinomträger. — *Wien Med. Woch.*, 1952, n° 102, p. 1.

Semson (T.) & Slesinger (E.-G.). — Carcinoma of the stomach and the rectum in the same patient. — *Brit. Journ. of Surg.*, Bristol, juillet 1938, T. 26, n° 101, p. 201.

Shimkin (M.-B.) & Grady (H.-G.). — Mammary carcinoma in mice following administrative of Stilbœstrol. — *Proceed of Soc. Exp. Biol. and Med.*, New-York, oct. 1940, T. 45, n° 1, p. 246.

Siebke (H.). — Sur les cancers multiples. — *Zeitsch. Krebsforschr.*, 1926, T. 23, n° 1, pp. 66-81.

Sringgorum (P.-W.). — Formations cancéreuses multiples primaires et prédisposition de l'organisme au cancer. — *Deutsche Mediz. Woch.*, Stuttgart, 13 oct. 1950, T. 75, n° 41, pp. 1.363-1.366.

Stalker (L.-K.), Philipps (R.-B.), Pemberton (J.-J.). — Tumeurs malignes multiples primitives. — *Surg. Gyn. Obst.*, mars 1939, T. 68, n° 3, pp. 592-602.

Taylor. — *Am. Journal of Cancer*, 1931, n° 15, p. 277.

Thesauro. — Sur la coexistence des tumeurs malignes distinctes dans l'ovaire et l'utérus. — *Les Néoplasmes*, 1928, T. 7, n° 6.

Tignel. — Des cancers primitifs multiples et en particulier de la coexistence sur le tube digestif de deux cancers primitifs. — Thèse Lyon, 1903.

Vanverts. — Coexistence d'un cancer du corps utérin et d'un cancer de l'ovaire. — Société d'Obstérique et de Gynécologie, 1930, p. 551.

Vassiliadis (H.). — Au sujet de quelques cancers duplex. — *Le Scalpel*, avril 1936, n° 16-20.

Verneuil. — De la pluralité et de la diversité de néoplasmes chez le même sujet. — *Sem. Méd. de Paris*, 1884, T. 4, p. 289.

Walon (E.). — Coexistence de cancers de types histologiques différents chez le même sujet. — *Bull. Soc. de Derm. et Syph.*, 1935, p. 1.739.

Wehmer. — Apparition simultanée de cancers de l'utérus et de l'ovaire. — Thèse, Wurzbourg, 1894.

Zanardi. — Un cas rare de carcinome utérin secondaire à une tumeur primitive de l'ovaire. — *Minerva Medica*, 28 juillet 1929.

Zoltan & Csillag-Vaczy. — Role of œstrogenic substances and of the ovary in carcinogenesis. — *Mag. nöorvos. Lap.*, 1952, n° 15, p. 7.

Zylberszac (S.). — A propos des tumeurs malignes multiples histologiquement distinctes. — *Le Cancer*, Bruxelles, 1935, T. 2, n° 4, p. 334.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.